FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 312

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges POGGI

Né le 26 Novembre 1938, à Guelma (Bône) Algérie

Présentée et soutenue publiquement le 196

ETUDE DE SYPHILIS EXPERIMENTALE

✳

RECHERCHES BACTERIOLOGIQUES APRES PENICILLINOTHERAPIE TARDIVE CHEZ LE LAPIN

Président : M. FASQUELLE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : POGGI

Prénom : GEORGES

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

POGGI (GEORGES) — Etude de syphilis expérimentale. Recherches bactériologiques après pénicillinothérapie tardive chez le lapin. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 68 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

POGGI (GEORGES) — Etude de syphilis expérimentale. Recherches bactériologiques après pénicillinothérapie tardive chez le lapin. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 68 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

POGGI (GEORGES) — Etude de syphilis expérimentale. Recherches bactériologiques après pénicillinothérapie tardive chez le lapin. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 68 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

POGGI (GEORGES) — Etude de syphilis expérimentale. Recherches bactériologiques après pénicillinothérapie tardive chez le lapin. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 68 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0037

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges POGGI

Né le 26 Novembre 1938, à Guelma (Bône) Algérie

Présentée et soutenue publiquement le 196

ETUDE DE SYPHILIS EXPERIMENTALE

✳

RECHERCHES BACTERIOLOGIQUES APRES PENICILLINOTHERAPIE TARDIVE CHEZ LE LAPIN

Président : M. FASQUELLE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat, Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaud, d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), La (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau, Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

iniques :	MM.
- médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
- d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
- médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
- médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
- médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
- neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
- neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
- obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
- obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
- ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
- oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

ydrologie et climatologie	Giberton (A.)
laladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
to-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
neumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

natomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

natomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

nesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

actériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

iochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

iologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

iologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

arcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

ardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

ermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

lectro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

mbryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.), HO THI SANG (Mlle) ; LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.) ; BINET (J.-P.) ; BLONDEAU (Ph.) ; CERBONNET (G.) ; CHATELIN (C.-L.) ; DAUTRY (P.) ; DEMIRLEAU ; DUBOST (Cl.) ; FAUREL (J.) ; FLABEAU (F.) ; GALEY (J.-J.) ; GARBAY (M.) ; GARNIER (H.) ; GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE) ; GERMAIN (A.) ; LATASTE (J.) ; LOYGUE (J.) ; MAILLARD (J.-N.) ; MERCADIER (M.) ; NATALI (J.) ; PELLERIN (D.) ; PERROTIN (J.) ; PRÉMONT (M.) ; ROBERT (H.) ; THOMERET (G.) ; VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.) ; COTTENOT (Fr.) ; LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.) ; MIKOL (Cl.) ; PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.) ; AUQUIER (L.) ; AUSSANNAIRE (M.) ; BEAUMONT (J.-L.) ; BERNIER (J.-J.) ; BOUVIER (J.) ; BOUVRAIN (Y) ; BRISSAUD (H.) ; BROCARD (H.) ; BUGE (A.) ; CANIVET (J.) ; CARLOTTI (J.) ; CATINAT (J.) ; CHRÉTIEN (J.) ; CLOAREC (M.) ; COBLENTZ (B.) ; CONTAMIN (F.) ; COURY (C.) ; DEBRAY (J.) ; ÉTIENNE (J.-P.) ; FREZAL (J.) ; FRITEL (D.) ; FUNCK-BRENTANO (J.-L.) ; GRIVAUX (M.) ; HAZARD (J.) ; HENNEQUET (A.) ; HIMBERT (J.) ; HOUSSET (E.) ; LAGRUE (G.) ; LESOBRE (R.) ; LEVEQUE (B.) ; MACREZ (C.) ; MOREAU (L.) ; NENNA (A.) ; NICK (J.) ; POULET (J.) ; ROYER (P.) ; TCHERDAKOFF (Ph.) ; THIBAULT (Ph.) ; TOURNEUR (R.) ; VILLIAUMEY (J.) ; WOLFROMM (R.).

SON (J.) ; CANLORBE (P.) ; GORIN (R.) ; LAFOU CADE (J.) ; LEPERCQ (G.) ; LESTRADET (H MALLET (R.) ; MANDE (R.) ; MINKOWSKY (A MOZZICONACCI (P.) ; POLONOVSKI (C.) ; REY (J RIBIERRE (M.) ; ROSSIER (A.) ; VIALATTE (J.) ;

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.) ; LECHAT (P

Physiologie : MM. BARRES (G.) ; DURAND (J GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.) ; LAURE (D.) ; SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.) ; COURS GET (J.) ; GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G PAGÈS (J.-Cl.) ; PELLERIN (P.) ; ROUCAYROL (J.-C *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.) ; ISRA (L.) ; MEYER (A.) ; RENAULT (P.) ; SORS (Ch

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.) ; DUC (D.) ; FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.) ; LEFEBV (J.) ; MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.) ; CERNEA (P CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (C FLEURY (R.) ; GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.) ; FOUET (P LABET (R.) ; MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.) ; MOULONGUET (A QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).
Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.) ; THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.) ; MAYER (M.) ; MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R
Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE N (G.), QUIÉVREUX (E.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (Mlle LAURENT (H.) ; Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disse tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu' n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur FASQUELLE

Professeur de la Chaire de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

Qu'il nous soit permis de rendre le plus déférent hommage au Docteur P. COLLART *qui, par ses éminents travaux a ouvert une nouvelle voie de recherche dans le domaine de la syphilis expérimentale. Le sujet de la thèse que nous présentons découle directement de son œuvre.*

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements pour l'intérêt efficace qu'il a porté à notre travail, l'importance de son aide, tant matérielle que morale, les encouragements incessants qu'il nous a prodigués et la bienveillante compréhension que nous avons toujours trouvée auprès de lui.

INTRODUCTION

Depuis la découverte d'Ehrlich et Bertheim, en 1910, la thérapeutique anti-syphilitique a fait des progrès considérables, dont la dernière acquisition, et non la moindre, a été la mise en évidence de l'action remarquable de la pénicilline sur les tréponèmes.

Parallèlement, de nouveaux apports ont permis de perfectionner et de rendre infiniment plus sensibles les réactions sérologiques, tant celles de fixation du complément que celles de floculation ; et principalement depuis 1949, les travaux de Nelson et Mayer ont fourni pour la première fois aux syphiligraphes, une réaction de caractère nettement spécifique.

Mais, pour juger ces résultats acquis, il faudrait avoir à notre disposition des méthodes biologiques telles que la possibilité de cultiver le parasite à étudier, ou bien, de connaître un animal vraiment réceptif à ce germe. En fait, depuis Schaudinn et Hoffmann, nos connaissances sur ce sujet n'ont pratiquement pas évolué.

Or, clinique et expérimentation ont bien montré que lorsque la pénicilline est appliquée tardivement au cours de cette maladie, la sérologie positive est devenue quasiment irréversible. Comment alors interpréter ces faits ?

Certes, de nombreuses interprétations ont été proposées, chacune d'elles s'appuyant sur un procédé d'investigation particulier. De l'ensemble de ces travaux, il résulte qu'aucune de ces méthodes ne peut réellement être considérée comme un critère absolu de stérilisation bactériologique.

Aussi, pour envisager une telle recherche sur l'action de la pénicilline appliquée tardivement au cours de la syphilis, nous avons pensé que seule l'expérimentation sur l'animal pouvait permettre d'appliquer, non une seule technique, mais au contraire plusieurs méthodes d'investigations, pour essayer d'apprécier les résultats ainsi obtenus.

C'est ce que nous avons tenté dans le travail que nous rapportons ici en exposant les faits observés et en cherchant à préciser les déductions que l'on est susceptible de tirer de ces constatations.

HISTORIQUE

De 1905 à 1910, l'étude de la syphilis a pris un essor considérable avec la découverte du tréponème pâle par SCHAUDINN et HOFFMANN (1905), la mise au point de la réaction de déviation du complément par WASSERMANN (1906), la découverte d'un animal réceptif au germe qui ouvrit la voie à la syphilis expérimentale, et enfin, la mise en évidence par EHRLICH et BERTHEIM de l'action curative de l'arsénobenzène (1910).

Avant cette époque, la thérapeutique anti-syphilitique ne permettait pas d'envisager la destruction de tous les tréponèmes ayant envahi un organisme. On était alors en droit de penser que cette persistance de l'infection conditionnait cet état réfractaire que pouvait présenter le sujet précédemment infecté, vis-à-vis d'un nouvel apport virulent. « La vérole ne se double pas », disait RICORD.

Après 1910, on put envisager la guérison de la maladie. Mais, pour l'affirmer, il fallait avoir à sa disposition un critère absolu de stérilisation bactériologique, permettant particulièrement de distinguer une superinfection d'une réinfection authentique.

Cette distinction demeurant le plus souvent impossible à établir sur le plan clinique, de nombreux auteurs ont proposé différentes méthodes biologiques en ayant recours à l'expérimentation animale.

Les recherches bactériologiques étaient très décevantes en raison de l'imperfection des techniques de coloration et de la rareté des germes dans les organes des animaux infectés.

Les réactions sérologiques classiques (déviation du complément) s'avéraient très infidèles chez le lapin et ne pouvaient de ce fait être utilisées.

1) Aussi, les auteurs allemands, NEISSER puis KOLLE avec PRIGGE EVERS, FREI etc., étudièrent le problème en envisageant l'état réfractaire d'un animal infecté à un nouvel apport virulent. Pour eux, le seul critère de guérison était la possibilité d'obtenir expérimentalement un chancre de réinoculation. Ceci est toujours réalisé lorsque le traitement a été appliqué précocement, c'est-à-dire avant le quatre-vingt-

dixième jour de l'infection. Par contre, si la thérapeutique est mise en œuvre après ce délai, toutes les tentatives de réinoculation, immédiatement après le traitement, échouent.

KOLLE en conclut que, dans ce cas, l'organisme n'a pu être stérilisé bactériologiquement.

Pour lui, l'immunité serait donc une immunité d'infection, une véritable prémunition liée à la persistance des parasites, et seule la destruction totale des germes pourrait entraîner la disparition de cet état réfractaire.

Cette théorie, bien que soutenue par de nombreux auteurs et encore défendue à l'heure actuelle, paraît sujette à de nombreuses critiques :

— Tout d'abord, puisqu'une superinfection est toujours possible avant le troisième mois, même en l'absence de traitement, le fait qu'une réinoculation positive puisse être obtenue après une thérapeutique précoce ne prouve en rien que l'organisme ait pu être stérilisé.

— D'autre part, on comprend mal pourquoi un animal traité vers le sixième mois de l'infection (donc non stérilisé selon la théorie de KOLLE), peut perdre, comme l'ont montré CHESNEY ainsi que le Professeur GASTINEL, son état réfractaire et redevenir réceptif à un nouvel apport virulent, deux ans environ après la fin de la thérapeutique.

— Enfin, il est difficile d'admettre comme seul critère absolu de guérison, la persistance d'un état réfractaire, étant donné que l'immunité dans la syphilis est très relative. Elle n'est valable que pour une souche donnée (mono-immunité de KOLLE) et peut toujours être forcée par un inoculum plus riche (EAGLE et MAGNUSON).

Pour ces différentes raisons, il ne paraît pas possible de retenir comme test formel de stérilisation bactériologique le fait de pouvoir obtenir une réinoculation positive.

2) A cette doctrine s'oppose celle soutenue par l'école américaine de CHESNEY et KEMP. Pour ces auteurs, seul le résultat fourni par les transferts d'organes et plus particulièrement de ganglions lymphatiques à un animal sain peut permettre de juger l'état d'infection d'un organisme.

Ils montrèrent ainsi qu'à la suite d'un traitement suffisant, même appliqué six mois après le début de l'infection, les passages d'organes restaient négatifs et conclurent à la stérilisation de ces animaux.

Pour eux, l'échec des réinoculations ne pouvait s'expliquer que par une immunité vraie, active, acquise avant l'acte thérapeutique.

Bien que séduisante, cette théorie suscite un certain nombre d'objections.

— Tout d'abord, les spirochètes ne semblent pas se répartir uniformément dans tous les organes. C'est ainsi que CHESNEY et KEMP (1925), effectuant en série des transferts d'organes de lapins infectés et non traités à des animaux neufs, obtinrent les résultats suivants :

— muscle cardiaque et cerveau : 0 % ;
— sang du cœur, rate, moëlle osseuse : 25 % ;
— foie : 50 % ;
— testicule : 62 % ;
— ganglions lymphatiques : 75 %.

Ceci montre bien qu'une réponse négative ne correspond pas nécessairement à la disparition des tréponèmes de l'organisme.

— D'autre part, CHESNEY a bien mis en évidence la perte progressive du pouvoir infectant des ganglions avec la durée de l'infection.

— Enfin, il semble qu'il puisse persister de petits foyers infectieux après traitement, alors même que les transferts ganglionnaires restent négatifs. Les protocoles expérimentaux de CHESNEY et KEMP nous en apportent la preuve. Un animal traité par 60 mg/kg d'arsénobenzène au sixième mois de l'infection présenta une récidive de kératite interstitielle post-thérapeutique avec présence de tréponèmes, alors que le passage ganglionnaire avait donné un résultat négatif.

En fait, cette technique non plus ne peut être retenue comme un test permettant d'affirmer de façon certaine la destruction de tous les tréponèmes.

3) L'application, par MAHONEY, en 1943, de la pénicilline au traitement de la syphilis et son efficacité certaine contre cette affection, d'une part, et la mise au point par NELSON et MAYER du test d'immobilisation des tréponèmes, d'autre part, firent naître de nouveaux espoirs de pouvoir résoudre le problème.

Mais, on a pu constater que lorsque la thérapeutique antibiotique était appliquée tardivement, le titre des anticorps immobilisants ne baissait pas sensiblement.

De nombreuses interprétations de ce phénomène ont été données. Elles admettaient toutes la possibilité de l'élaboration des anticorps immobilisants par un organisme, après la disparition de tous les parasites détruits par la thérapeutique. Or, aucun contrôle bactériologique n'est venu confirmer cette hypothèse.

Les techniques sérologiques d'immunofluorescence sont d'introduction trop récente pour qu'il soit possible d'affirmer dès à présent qu'elles apporteront un élément déterminant.

En conclusion, aucune de ces techniques, utilisée isolément ne peut apporter une solution définitive au problème de la guérison de la syphilis. Il semble, en fait, qu'il faille les utiliser conjointement pour pouvoir réunir un faisceau d'éléments suffisant permettant d'affirmer la stérilisation bactériologique d'un animal.

EXPERIMENTATION

P. Collart, avec L.J. Borel et P. Durel, ont étudié la guérison de la syphilis expérimentale du lapin après un traitement tardif, c'est-à-dire après deux ans d'évolution de la maladie. Ils utilisèrent comme critères de guérison, en plus des transferts d'organes et des réactions sérologiques, la recherche directe de tréponèmes sur les frottis ganglionnaires.

I. — MATERIEL ET METHODES

1) Animaux utilisés :

Cinquante lapins de races différentes, mais d'âge (huit à dix mois) et de poids (2,5 kg) voisins, ont été conservés en cages métalliques et n'ont jamais été nourris avec des aliments composés pouvant contenir des antibiotiques.

Dès leur arrivée, un test d'immobilisation des tréponèmes a été pratiqué ; il se révéla négatif dans tous les cas. Ces lapins étaient donc indemnes de toute infection latente par *Spirocheta Paralues Cuniculi.*

2) Inoculations :

Les lapins furent inoculés, après un certain temps d'acclimatation, par des tréponèmes de la souche Nichols provenant d'une orchite aiguë. Les germes furent mis en suspension en eau physiologique à une concentration de 200 millions par ml ; il fut injecté 0,25 ml de cette suspension dans chaque testicule.

3) Contrôles bactériologiques :

Devant l'imperfection de toutes les techniques de coloration habituelles des tréponèmes, Mme M. Dunoyer fut amenée à mettre au point une nouvelle méthode d'imprégnation argentique dérivée de celle de Dieterlé.

a) Réactifs :

Solution de nitrate d'argent :

— NO_3Ag		2,5 g
— Eau distillée	Q.S.P.	100 ml

Liquide de Bouin modifié :

— Acide picrique	4 g
— Acide acétique	60 g
— Formol neutre	250 ml
— Alcool à 90°	550 ml
— Eau distillée	50 ml

Trois parties de ce liquide doivent être additionnées d'une partie d'alcool absolu avant l'utilisation.

Réducteur :

— Hydroquinone	1,5 g
— Métabisulfite de Na	100 mg
— Eau distillée	50 ml

Dissoudre au bain-marie à 60°, puis ajouter dans l'ordre :

— Pyridine	6 g
— Acétone	6 ml
— Formol neutre	6 ml
— Gomme mastic à 10 % dans l'alcool absolu	5 ml

b) Technique :

Sécher les frottis à l'air.

Fixer 45 secondes dans le liquide de Bouin modifié.

Laver à l'eau distillée à température ambiante.

Tremper les frottis dans le nitrate d'argent. Laisser à l'étuve à 58° pendant deux heures.

Rincer rapidement à l'eau distillée tiédie et plonger les lames dans le réducteur à 55° pendant 15 mn.

Rincer très rapidement à l'acétone.

Sécher, monter.

c) Précautions a prendre :

Les récipients doivent être débarrassés de toute substance caustique (savons, teepol, soude etc.), par rinçages soigneux à l'eau acidulée.

Eviter tout refroidissement ; la coloration doit se faire à 20° environ.

Le rinçage avant réduction est la partie la plus délicate de l'opération. Il doit être rapide pour que le nitrate d'argent ne se détache pas des tréponèmes, mais suffisant pour que le fond de la préparation ne reste pas trop foncé.

Toujours faire une lame témoin pour contrôler la coloration.

4) Contrôles sérologiques :

Aucune réaction sérologique classique ne fut utilisée, en raison de l'incertitude dont elles sont entachées dans l'affection tréponémique chez le lapin. Les contrôles sérologiques se résument donc au test d'immobilisation des tréponèmes quantitatif. Les modalités d'exécution en ont été les suivantes :

— Milieu de survie de Nelson et Mayer, complété par pénicillinase et streptomycine.

— Incubation à 36° pendant 22 h dans une atmosphère composée de : azote 95 %, gaz carbonique : 5 %.

— Titre des sérums calculé par l'inverse de la dilution donnant 50 % d'immobilisation spécifique.

5) Transferts ganglionnaires :

Les ganglions poplités ont été préférés aux ganglions inguinaux du fait de leur abord plus facile. Ils ont été inoculés par voie sous-scrotale à des lapins neufs à raison d'une moitié de ganglion dans chacun des sacs scrotaux.

Ces transferts furent effectués avant et après traitement. Dans tous les cas, les tréponèmes furent recherchés par coloration avant l'opération.

6) Transferts d'organes :

D'autres organes furent transférés en plus des ganglions : moëlle osseuse, rate, testicules, surrénales, foie.

7) Traitement :

Il a été institué entre le 745e jour et le 787e jour après l'inoculation, soit au 24e mois environ. L'agent thérapeutique utilisé a été la Benzathine-Pénicilline G en suspension dans l'oléate d'éthyle, par voie intra-musculaire, à la dose totale de 200.000 U.O. par kg de poids en quatre injections de 50.000 U.O., espacées chacune de cinq jours.

Des contrôles de pénicillinémie ont été effectués chez 12 lapins, vingt-quatre heures après chacune des injections et six heures après la première et la troisième. Ces dosages ont été faits selon la méthode classique utilisant *Sarcina Lutea* comme germe de référence.

8) Essai de réactivation :

Après trois ans d'évolution de la maladie, un traitement cortisoné fut institué chez treize lapins. Les animaux reçurent 200 mg d'acétate de cortisone en dix jours. Cinq d'entre eux furent soumis à ce même traitement quatre mois après. La cortisone utilisée contenait 2,5 mg de Chloramphénicol pour 25 mg de produit actif.

II. — SCHEMA CHRONOLOGIQUE DE L'EXPERIMENTATION

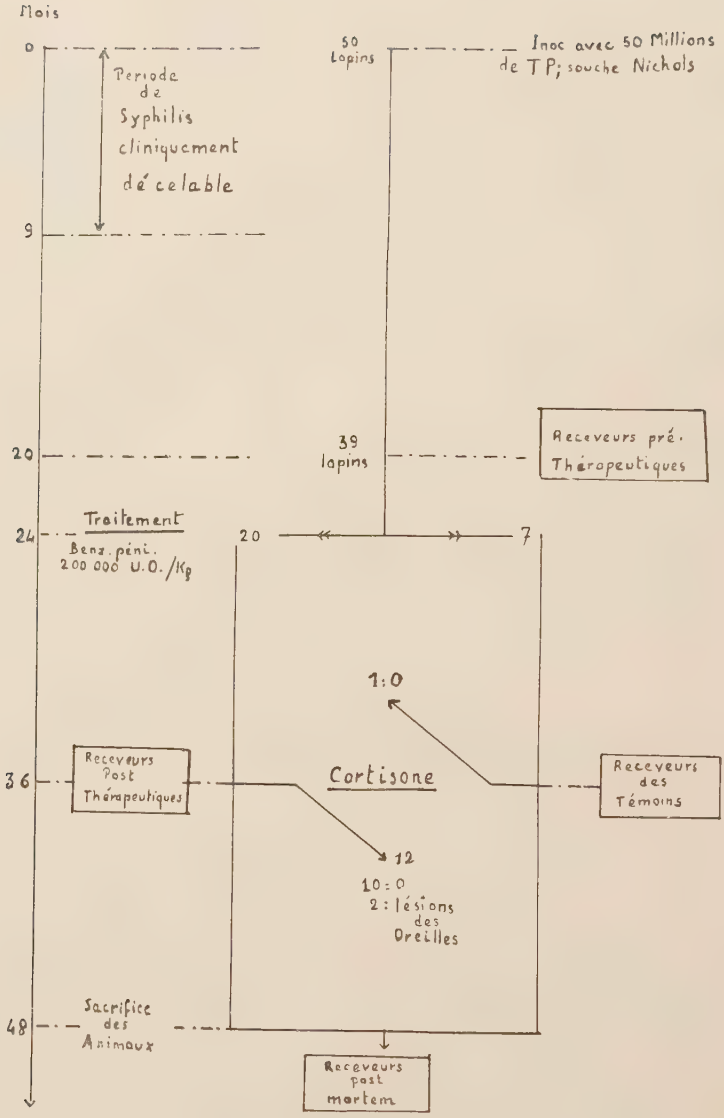
Cinquante lapins ont été syphilisés. Au vingtième mois, on préleva les ganglions poplités gauches des 39 lapins survivants et on les greffa sous le scrotum de 39 animaux sains qui seront appelés « Receveurs pré-thérapeutiques ».

— Au vingt-quatrième mois, il restait 27 animaux encore vivants. 7 de ces lapins ne reçurent aucune thérapeutique et servirent de témoins. Les 20 autres furent traités par la pénicilline.

— Au trente-sixième mois, soit un an après le traitement, les ganglions poplités droits des 20 animaux traités furent inoculés à des animaux sains appelés « Receveurs post-thérapeutiques ». A la même période, la même opération fut effectuée avec les ganglions poplités droits des animaux témoins.

Au même stade de l'évolution, on injecte à 12 lapins traités et à 1 lapin témoin de la cortisone.

— Au quarante-huitième mois, soit deux ans après le traitement, les animaux encore vivants (témoins et traités) sont sacrifiés ; leurs



SCHEMA CHRONOLOGIQUE
DE L'EXPERIMENTATION

organes sont prélevés, broyés et injectés à des animaux sains appelés « Receveurs post-mortem ».

Au cours des quatre années que dura l'expérimentation, de nombreux animaux sont morts pour des raisons variées. De ce fait, tout au long de l'exposé, leur nombre est devenu de plus en plus faible.

Le traitement nous permet de définir deux périodes : l'une pré-thérapeutique, l'autre post-thérapeutique.

1) Période pré-thérapeutique :

Elle s'étend jusqu'au vingt-quatrième mois.

Pendant cette période, l'évolution de la maladie a été suivie sur plusieurs plans :

a) Examen : apparition d'orchites et de syphilomes ;

b) Sérologique : étude du T.P.I. tous les six mois ;

c) Bactériologique :

— recherche des tréponèmes dans les lésions ;

— transfert des ganglions poplités à des animaux sains au vingtième mois.

2) Traitement :

Il fut mis en œuvre au vingt-quatrième mois. Sur les 28 survivants, 21 furent traités, les 7 autres furent gardés comme témoins.

3) Période post-thérapeutique :

a) Animaux témoins :

Ils furent l'objet d'un examen sérologique tous les trois mois. Leurs ganglions furent transférés à des animaux sains entre le vingt-neuvième et le trente-septième mois. Au trente-sixième mois, l'un d'eux reçut de la cortisone. Les survivants furent sacrifiés entre le trente-sixième et le quarante-neuvième mois ; leurs organes furent prélevés et examinés bactériologiquement, alors que des fragments étaient passés sous le scrotum de deux animaux sains.

b) Animaux traités :

Ils ont subi un examen sérologique tous les quarante-cinq jours. L'un mourut sept mois après le traitement. Entre le trente-deuxième et le trente-sixième mois, le ganglion poplité droit des 20 autres fut

examiné bactériologiquement et transféré à autant de lapins sains. Ces 20 receveurs post-thérapeutiques furent sacrifiés entre le trente-septième et le quarante-huitième mois et leurs organes passés à des animaux neufs.

III. — RESULTATS

1) Période pré-thérapeutique :

a) Examen :

Les 50 lapins ont présenté une orchite aiguë dans les délais habituels. 48 d'entre eux présentèrent par la suite un syphilome. Les 2 autres ne firent, après la lésion initiale, aucune manifestation sclé-reuse.

D'autre part, il est intéressant de noter que si tous avaient reçu un nombre approximativement égal de tréponèmes, des différences notoires, tant dans la date d'apparition que dans la durée de ces syphilomes, purent être observées.

C'est ainsi que nous trouvons comme chiffre médian de délai d'apparition de ces lésions 18 jours, avec des minima de 10 et des maxima de 44 jours, leurs durées d'évolution ont été en moyenne de 102 jours avec des minima de 25 jours et des maxima de 260 jours.

Des examens au microscope à fond noir furent pratiqués à plu-sieurs reprises ; ils montrèrent chaque fois des tréponèmes typiques.

Après le neuvième mois, aucun des animaux ne présenta plus de manifestations cliniques.

b) Résultats sérologiques :

Tout le lot en expérience fut l'objet d'un contrôle sérologique au moyen du test d'immobilisation des tréponèmes effectué quantitati-vement. Le premier examen eut lieu au neuvième mois. Les résultats obtenus furent les suivants :

— au 9e mois : Médiane 2.500 (Extrêmes : 5.000-300) ;
— au 15e mois : Médiane 2.200 (Extrêmes : 1.500-400) ;
— au 21e mois : Médiane 2.500 (Extrêmes : 10.000-200) ;
— au 24e mois : Médiane 3.000 (Extrêmes : 10.000-800).

Cette courbe en plateau traduit bien la régularité et la fixité du titre des immobilisines pendant les deux premières années de la maladie.

Sur le plan individuel, nous observons aussi une assez grande permanence dans les réponses, malgré quelques clochers de plus ou moins grande amplitude.

A titre d'exemple, nous citerons les résultats successifs obtenus lors de ces quatre séries d'investigations pour certains animaux, pendant cette période :

— Lapin n° 29 : 5.000, 5.000, 4.000, 4.000 ;
— Lapin n° 8 : 900, 1.600, 900, 1.500 ;
— Lapin n° 39 : 3.000, 3.000, 2.500, 3.000 ;
— Lapin n° 40 : 1.000, 800, 600, 1.000 .

Certains présentèrent une courbe progressivement croissante :

— Lapin n° 12 : 2.500, 5.000, 5.000, 8.000 ;
— Lapin n° 42 : 2.500, 5.000, 5.000, 6.500.

D'autres, au contraire, ont paru ébaucher une décroissance :

— Lapin n° 23 : 4.000, 3.000, 3.000, 1.600 ;
— Lapin n° 27 : 5.000, 3.000, 1.000, 1.000.

Il semble en réalité qu'il s'agisse là, plutôt de simples oscillations que d'une tendance générale de la courbe susceptible de donner une indication sur l'évolution de la maladie.

c) Transferts ganglionnaires :

Ils furent effectués vers le vingtième mois.

Sur 39 Receveurs, 29 présentèrent un syphilome typique, avec présence de tréponèmes au fond noir. Chez 3 autres, une lésion minuscule put être mise en évidence. Les 7 autres ne montrèrent aucune manifestation morbide.

Ces lésions apparurent dans un délai moyen de 41 jours, avec des minima de 30 jours et des maxima atteignant 145 jours.

Les receveurs furent suivis sérologiquement (il n'en restait plus alors que 27). Chez 20 de ces animaux, le taux des immobilisines augmenta nettement (Moyenne : 1.500) après un délai de 150 jours environ. Chez 5 autres, une ébauche de positivité fut notée après quatre à cinq mois, suivie très rapidement d'une négativation. Chez les 2 derniers, enfin, le T.P.I. resta absolument négatif.

d) Résultats bactériologiques :

Des recherches de tréponèmes par coloration furent effectuées sur des frottis de ganglions poplités prélevés entre le vingtième et le vingt-quatrième mois chez quinze des trente-neuf survivants. Treize fois, des tréponèmes typiques furent mis en évidence.

2) Traitement :

Il fut institué vingt-quatre mois après le début de l'infection. Il ne restait plus alors que vingt-sept survivants, parmi lesquels, sept ne furent pas traités et servirent de témoins.

La dose totale reçue par chaque animal a été de 200.000 U.O. par kg de poids, répartie en quatre injections.

Les dosages de pénicillinémie ont montré les résultats suivants :

— 24 heures après la première injection : 0,568 U.O. par ml ;
— 6 jours après la première injection : 0,191 U.O. par ml ;
— 24 heures après la seconde injection : 0,393 U.O. par ml ;
— 24 heures après la troisième injection : 0,825 U.O. par ml ;
— 6 jours après la troisième injection : 0,290 U.O. par ml ;
— 24 heures après la quatrième injection : 0,636 U.O. par ml.

Il nous faut cependant noter la disparité des réponses individuelles, alors que le traitement était rigoureusement le même, appliqué à des animaux de poids à peu près analogue.

C'est ainsi qu'à titre d'exemples :

— Le lapin n° 12 pesant 3,100 kg avait le lendemain de la première injection une pénicillinémie à 0,336 U.O. par ml ;
— Le lapin n° 16 de 3,700 kg dans les mêmes délais avait un taux à 0,960 ;
— Le lapin n° 23 pesant 3,100 kg, 6 jours après la première injection avait une pénicillinémie à 0,089 U.O. par ml ;
— Le lapin n° 27 de 3,300 kg, dans les mêmes délais avait un taux à 0,258.

En réalité, tous les animaux ont été pendant un minimum de vingt jours sous un taux de pénicillinémie compris entre 0,568 et 0,636 U.O. par ml, ce qui est largement suffisant si on se rapporte à l'opinion exprimée par Eagle, Fleischman et Musselman (1950) pour qui la concentration active de cet antibiotique chez les lapins est située entre 0,008 et 0,0167 U. par ml, « quelle que soit l'importance de l'inoculation ».

Rappelons d'autre part, qu'une concentration de 0,03 U.O. par ml immobilise 100 % des tréponèmes *in vitro*.

3) Période post-thérapeutique :

A) ANIMAUX TEMOINS

a) Examen :

Aucune manifestation clinique ne put plus être décelée.

b) Résultats sérologiques :

Après deux ans d'infection, les titres médians furent successivement de 3.000, 1.600, 2.000, 1.250, 1.200 et après trois ans et neuf mois, le dernier témoin survivant avait un T.P.I. à 300. Donc, après un plateau qui dura environ deux ans, le taux des immobilisines diminua spontanément sans cependant revenir à la négativité.

c) Résultats bactériologiques :

Dans les frottis ganglionnaires, trois fois furent trouvés des tréponèmes typiques, quatre fois des tréponèmes ayant une morphologie moins classique, mais néanmoins significative.

d) Transferts ganglionnaires :

Ils furent effectués entre le vingt-neuvième et le trente-sixième mois. Les résultats en furent les suivants :

— 4 résultats totalement négatifs ;
— 1 animal mourut avant de donner une réponse ;
— 2 animaux présentèrent des lésions minimes de la taille d'un grain de riz où l'on put mettre en évidence des tréponèmes au fond noir. Ces lésions disparurent au bout de vingt jours. Le taux des immobilisines chez ces receveurs atteignit 80 % et 100 % après quatre mois.

Sur les frottis ganglionnaires de quatre de ces animaux, on put mettre en évidence des tréponèmes plus ou moins typiques.

B) ANIMAUX TRAITES

a) Examen :

Ici encore, aucune manifestation clinique ne fut plus décelable.

b) Résultats sérologiques :

Le taux médian des immobilisines, immédiatement avant le traitement était de 3.000. Après la mise en œuvre de la thérapeutique,

nous assistons à une diminution très nette du titre des anticorps. Les résultats successifs furent les suivants : 1.000, 800, 600, 800, 400, 400, 450, 330, 100, 150 et 100 %.

c) Résultats bactériologiques :

— *Frottis ganglionnaires :* On a pu mettre en évidence, onze fois des tréponèmes typiques et neuf fois des formes atypiques.

— *Liquide céphalo-rachidien :* Dans le L.C.R. prélevé à cinq lapins entre quatre cents et sept cents jours après la thérapeutique, les recherches bactériologiques, révélèrent dans deux cas des formes typiques, et dans trois cas des morphologies moins classiques.

— *Frottis d'organes :* Deux fois, des tréponèmes typiques furent trouvés dans des frottis de moëlle osseuse.

d) Transferts ganglionnaires :

Il fut effectué entre le trente-deuxième et le trente-sixième mois, soit environ un an après le traitement.

Aucun des vingt animaux receveurs ne présenta de lésions. Chez 17 d'entre eux, le T.P.I. resta absolument négatif ; mais, chez les trois autres, on obtint les chiffres suivants.

— Lapin n° 102 : 30 %, 15 % et 40 % en cinq mois de surveillance ;

— Lapin n° 115 : il présenta un T.P.I. à 88 % cinq mois et demi après l'insertion du greffon ; il mourut d'encéphalite quelques semaines après ;

— Lapin n° 129 : il fit également un petit crochet à 17 % et à 30 %, quatre mois après l'inoculation, mais, il mourut un mois plus tard.

Ces receveurs post-thérapeutiques furent examinés bactériologiquement. Sur onze frottis observés, dix fois des tréponèmes furent mis en évidence.

IV. — ESSAI DE REACTIVATION PAR LA CORTISONE

En 1956, Mac-Léod et Magnuson, avaient montré que la cortisone pouvait déterminer chez les lapins anciennement syphilisés, « une rechute infectieuse avec apparition de lésions cutanées, s'effectuant presque exclusivement et strictement sur les points cicatriciels, comme si ces états chéloïdiens constituaient des régions sélectives ».

Dans le but d'étudier cette possibilité, un animal témoin et douze animaux traités, reçurent un an après la fin du traitement antibiotique, 200 mg d'acétate de cortisone.

Il n'y eut aucune action sur l'animal témoin et sur dix des animaux traités. Par contre, chez les deux autres animaux, la maladie suivit un cours différent.

Chez le premier, deux mois après le traitement cortisonique, le T.P.I. était à 100 % avec un titre à 75. Au troisième mois, sur la face interne de l'oreille gauche apparut une lésion granulomateuse annulaire, d'un diamètre de 4 à 5 mm, similaire à la description de Brown et Pearce, qui resta inchangée jusqu'à la mort de l'animal. L'examen anatomo-pathologique, effectué par le Professeur Duperrat, montra : « un granulome inflammatoire, sans caractère gommeux, avec un nombre important de plasmocytes et une artériolite non oblitérante à paroi très épaisse ». L'examen bactériologique ne montra pas de tréponèmes dans cette lésion. Le compte rendu histologique n'apporte évidemment aucune certitude ; il objective simplement le caractère inflammatoire non spécifique de la lésion. Etant donné l'absence de germes il est donc difficile d'attribuer ce granulome à l'infection en cours. Cependant, son allure clinique semble devoir le faire retenir. Le second lapin apporte un argument d'ordre comparatif important en faveur de cette thèse.

En effet, chez le second animal, deux mois après l'imprégnation cortisonique, apparurent, sur les deux oreilles, des lésions en corymbe, tout à fait semblables à celles décrites par Brown et Pearce (1920). Ces lésions étaient constituées de petits éléments circinés papulo-croûteux et squameux, entourant une zone centrale déprimée. Le T.P.I. était à ce moment à 75. Par frottis de la lésion et coloration, il fut possible de mettre en évidence des tréponèmes typiques. L'aspect clinique n'évolua plus jusquà la mort de l'animal. L'examen histologique montra un infiltrat inflammatoire, peu riche en plasmocytes, avec des aspects de capillarite.

* *

En résumé, cinquante lapins ont été syphilisés ; deux ans après l'inoculation, ils ont reçu un traitement pénicilliné. Nous avons trouvé des tréponèmes typiques ou atypiques sur les frottis ganglionnaires de ces animaux, mais ces germes semblaient avoir, dans leur majorité, perdu leur pouvoir pathogène.

INFECTIOSITE DES GANGLIONS
AU COURS DE LA SYPHILIS EXPERIMENTALE DES LAPINS

	SYPHILIS PRECOCE (3 mois)		SYPHILIS TARDIVE (Après Deux Ans)	
	TEMOINS NON TRAITES	TRAITES (3000 U/Kg)	TEMOINS NON TRAITES	TRAITES
LESIONS	Orchites ou Syphilomes	Plus de lésions	Syphilis latente pas de manifestations	Pas de manifestations
EXAMENS BACTERIOLOGIQUES TREPONEMES	+	0	+	+
T.P.I.	+	0	+	+
PASSAGES GANGLIONNAIRES A DES LAPINS NEUFS	Lésion = + Trépo = + 100 % T.P.I = +	Lésion = − Trépo = − 100 % T.P.I = −	1/3 Lésion minime Trépo. + T.P.I. + 2/3 Lésion = 0 Trépo. + T.P.I : 0 %	5 % Lésion = 0 Trépo. + T.P.I. + 95 % Lésion = 0 Trépo. 40 % ++ 60 % ± TPI = 0
REACTIVATION A LA CORTISONE				1/6 + Syphilides des Oreilles

Il est intéressant de comparer l'efficacité d'un traitement précoce et d'un traitement tardif. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

Il apparaît qu'un traitement appliqué tardivement n'a plus du tout la même efficacité que lorsqu'il est appliqué précocement.

Il est à noter, d'autre part, qu'en ce qui concerne la syphilis tardive, il y a peu de différences entre les animaux traités et les animaux non traités, surtout en ce qui concerne l'infectiosité des ganglions.

OBSERVATIONS

• Lapin n° 15

Avant l'inoculation, le T.P.I. est à 0 %.

Inoculation bilatérale par injection intra-testiculaire de 0,25 ml d'une suspension de tréponèmes pâles (souche Nichols) présentant environ 50 spirochètes par champ, soit donc au total approximativement 50 millions de tréponèmes.

Au 8e jour : orchite aiguë bilatérale.

Au 18e jour : syphilomes bilatéraux.

Au 231e jour : disparition des lésions.

Au 249e jour : T.P.I. = *300*.

Au 458e jour : T.P.I. = 400.

Au 601e jour : T.P.I. = 600.

Après deux ans : prélèvement du ganglion poplité gauche pour :

— frottis sur lames qui montre la présence de très beaux spirochètes ;

— transfert sous-scrotal à un lapin neuf qui présentera des lésions après 35 jours.

Au 739e jour : T.P.I. = 1.200.

A partir du 783e jour, l'animal reçoit 200.000 U.O. de benzathine-pénicilline en suspension dans de l'oléate d'éthyle, par kg, en quatre injections à six jours d'intervalle, soit au total 680.000 unités.

La pénicillinémie a donné un taux situé entre 0,410 et 0,430 U.O./ml.

48 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 500.

78 jours » » » » » : T.P.I. = 100.

126 jours » » » » » : T.P.I. = 400.

175 jours » » » » » : T.P.I. = 800.

192 jours après la fin du traitement, prélèvement du ganglion poplité droit pour :

— frottis sur lames en vue d'examen bactériologique qui montre un tréponème typique (voir cliché) ;

— transfert sous-scrotal à un lapin neuf (110) qui ne présenta pas de lésion après dix mois d'observation. Mais on a trouvé sur un frottis ganglionnaire un tréponème assez court mais bien spiralé (voir cliché).

217 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 400.

289 jours » » » » » : T.P.I. = 600.

343 jours » » » » » : T.P.I. = 600.

A partir du 377e jour après la fin du traitement, l'animal reçoit en 8 injections quotidiennes 200 mg d'acétate de cortisone (+ 20 mg de chloramphénicol).

398 jours après la fin du traitement antibiotique : T.P.I. = 400.

405 jours après la fin du traitement antibiotique, l'animal est sacrifié en vue du prélèvement de ses divers organes pour :

— frottis sur lames : les préparations faites avec le L.C.R. révèlent la présence de tréponèmes pâles typiques (cliché) ;

— transfert sous les sacs scrotaux de 2 lapins neufs qui ne firent aucune lésion ;

— à noter, à la nécropsie, une perforation des deux os pariétaux.

• Lapin n° 12

Avant l'inoculation : T.P.I. = 0 %.

Inoculation intra-testiculaire bilatérale de 0,25 ml d'une suspension tréponémique contenant environ 50 millions de tréponèmes (souche Nichols) par ml.

Au 8e jour : orchite aiguë bilatérale.

Au 25e jour : syphilome bilatéral.

Au 74e jour après l'inoculation, toutes les lésions ont disparu.

Au 248e jour : T.P.I. = 2.500.

Au 438e jour : T.P.I. = 5.000.

Au 601e jour : T.P.I. = 5.000.

Au 717e jour : transfert du ganglion poplité gauche à un lapin neuf dont la positivité ne sera révélée que quatre mois après ce passage uniquement par un T.P.I. à 100 %.

D'autre part, un frottis de ce même ganglion transféré a permis de déceler la présence de spirochètes.

A partir du 739e jour après l'inoculation (alors que le T.P.I. était à 8.000), l'animal reçoit 200.000 U.O. de benzathine pénicilline en suspension dans de l'oléate d'éthyle par kg, en quatre injections à six jours d'intervalle, soit au total 670.000 U.O.

La pénicillinémie a donné un taux situé entre 0,336 et 0,880 U.O./ml.

43 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 600.

78 jours » » » » » : T.P.I. = 500.

132 jours » » » » » : T.P.I. = 500.

175 jours » » » » » : T.P.I. = 800.

191 jours après la fin du traitement : prélèvement du ganglion poplité droit pour :

— frottis sur lames qui montre quelques formations granulaires munies de quelques tours de spires.

— transfert à 1 lapin neuf (109) : résultat négatif, mais le receveur est mort trois mois et demi après le passage.

217 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 200.

289 jours » » » » » : T.P.I. = 250.

342 jours » » » » » : T.P.I. = 150.

A partir du 375e jour après la fin du traitement, l'animal reçoit en 8 injections intra-musculaires 200 mg d'acétate de cortisone.

398 jours après la fin du traitement antibiotique : T.P.I. = 150.

447 jours » » » » » » : T.P.I. = 75.

Ce jour là, on constate sur la face interne des deux oreilles, l'apparition de lésions papulo-squameuses et croûteuses typiques de syphilis tardive, disposées en corymbes dans lesquelles on décèle la présence de tréponèmes pâles. Une biopsie est effectuée pour examen anatomo-pathologique par le Professeur Duperrat (cliché).

Un frottis du mucus montre également la présence de tréponèmes pâles.

461 jours après la fin du traitement antibiotique, une I.D. à la luétine est suivie, 3 jours après, d'une légère élévation papuleuse.

406 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 200.

557 jours » » » » » : T.P.I. = 100.

Au 587e jour, l'animal est sacrifié pour prélèvement de ses différents organes et en particulier de la lésion de l'oreille où on met en évidence des tréponèmes pâles.

• Lapin n° 28

Avant l'inoculation, le T.P.I. est à 0 %.

Inoculation intra-testiculaire bilatérale de 0,25 ml d'une suspension tréponémique contenant environ 50 millions de tréponèmes (souche Nichols) par ml.

Au 10e jour : orchite aiguë bilatérale.

Au 18e jour : petit syphilome bilatéral.

Au 25e jour : toutes les lésions ont disparu et on n'a plus observé aucune manifestation ni locale, ni générale.

Au 251e jour : T.P.I. = 4.000.

Au 438e jour : T.P.I. = 3.000.

Au 591e jour : T.P.I. = 3.000.

Au 710e jour : transfert du ganglion poplité gauche à un lapin neuf ; 33 jours après ce passage, l'animal receveur présenta un syphilome avec présence de tréponèmes.

Au 736e jour : T.P.I. = 3.000.

A partir du 773e jour après l'inoculation, l'animal reçoit 200.000 U.O. de benzathine-pénicilline, en suspension dans de l'oléate d'éthyle par kg, en quatre injections à six jours d'intervalle soit au total 620.000 U.

La pénicillinémie a donné un taux compris entre 0,370 et 0,480 U.O./ml.

43 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 1.900.

78 jours » » » » » : T.P.I. = 1.200.

126 jours » » » » » : T.P.I. = 400.

175 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 600.

217 jours » » » » » : T.P.I. = 400.

289 jours » » » » » : T.P.I. = 500.

293 jours après la fin du traitement : prélèvement du ganglion poplité droit pour :

— frottis sur lames en vue d'examen bactériologique qui montre de très nombreux tréponèmes absolument typiques (cliché) ;

— transfert sous-scrotal à 1 lapin neuf (115) qui ne présenta aucune lésion après cinq mois d'observation, mais dont le T.P.I. fut à 88 % 131 jours après l'inoculation. Sur les frottis des ganglions poplités, on trouva des tréponèmes typiques (cliché).

343 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 400.

A partir du 375e jour après la fin du traitement, l'animal reçoit en 8 injections de 25 mg la dose totale de 200 mg d'acétate de cortisone (+ 20 mg de chloramphénicol).

398 jours après la fin du traitement antibiotique : T.P.I. = 320.

446 jours » » » » » » : T.P.I. = 100.

Au 460e jour : frottis du mucus nasal en vue d'examen bactériologique.

Intra-dermo à la luétine : négative.

495 jours après la fin du traitement antibiotique : T.P.I. = 80 %.

• Lapin n° 19

Avant l'inoculation : T.P.I. = 0 %.

Inoculation par injection intra-testiculaire de 0,25 ml d'une suspension de tréponèmes (souche Nichols) présentant environ 50 millions de germes par ml.

Au 10e jour : orchite aiguë bilatérale.

Au 18e jour : syphilomes bilatéraux.

Au 74e jour : toutes les lésions ont disparu.

Au 251e jour : T.P.I. = 2.500.

Au 438e jour : T.P.I. = 4.000.

Au 601e jour : T.P.I. = 3.000.

Au 718e jour : transfert du ganglion poplité gauche à un lapin neuf, mais dont la réponse reste négative tant localement que sérologiquement pendant les 8 mois d'observation.

Au 739e jour : T.P.I. = 6.000.

783 jours après l'inoculation, l'animal reçoit 200.000 U. de benzathine-pénicilline en suspension dans de l'oléate d'éthyle, par kg, en quatre injections à six jours d'intervalle, soit au total 590.000 U.O.

La pénicillinémie a donné un taux situé entre 0,228 et 0,286 U.O./ml.

43 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 2.400.

78 jours » » » » » : T.P.I. = 1.500.

126 jours » » » » » : T.P.I. = 1.600.

175 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 800.
217 jours » » » » » : T.P.I. = 500.
289 jours » » » » » : T.P.I. = 400.

A partir du 304e jour après la fin du traitement, l'animal reçoit en 10 injections 250 mg d'acétate de cortisone (+ 20 mg de chloramphénicol).

330 jours après la fin du traitement antibiotique, prélèvement du ganglion poplité droit pour :

— frottis pour examen bactériologique.
— transfert à 1 lapin neuf dont le résultat est resté négatif après six mois d'observation.

343 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 500.
398 jours » » » » » : T.P.I. = 120.

Au 418e jour, l'animal est sacrifié pour prélever des fragments de ses divers organes en vue de les transférer sous le scrotum de lapins neufs.

Par P.S.O. on prélève du L.C.R. dont le T.P.I. est à 0 %. Un frottis de ce liquide révèle la présence de tréponèmes typiques (voir cliché).

• Lapin n° 27

Avant l'inoculation : T.P.I. = 0 %.

Inoculation bilatérale par injection intra-testiculaire de 0,25 ml d'une suspension contenant environ 50 millions de tréponèmes (souche Nichols).

Au 10e jour : orchite bilatérale.

Au 25e jour : syphilomes bilatéraux.

Au 91e jour : toutes les lésions ont disparu.

Au 251e jour : T.P.I. = 5.000.

Au 431e jour : T.P.I. = 3.000.

Au 601e jour : T.P.I. = 1.000.

Au 720e jour : prélèvement du ganglion poplité gauche pour :

— frottis sur lames qui montre des Tp typiques ;
— transfert sous-scrotal à 1 lapin neuf qui fera une lésion 48 jours après le passage.

Au 729e jour : T.P.I. = 1.000.

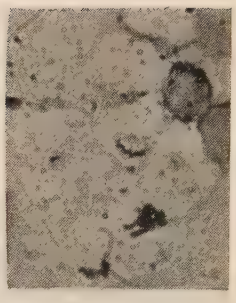
A partir du 772e jour après l'inoculation, l'animal reçoit 200.000 U. de benzathine-pénicilline en suspension dans de l'oléate d'éthyle, par kg en quatre injections à six jours d'intervalle, soit au total 650.000 U.O.

La pénicillinémie pendant cette période a été située entre 0,258 et 0,302 U.O./ml.

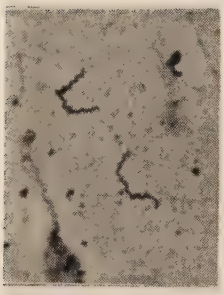
43 jours après la fin du traitement : T.P.I. = 500.
78 jours » » » » » : T.P.I. = 100.
126 jours » » » » » : T.P.I. = 250.
175 jours » » » » » : T.P.I. = 300.
217 jours » » » » » : T.P.I. = 80.
289 jours » » » » » : T.P.I. = 98 %.

1

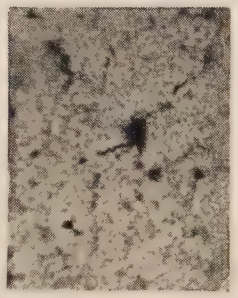
2



3

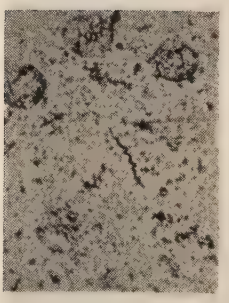


4

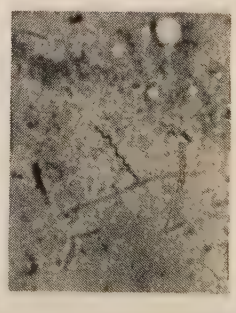


5

6



7



8

9

FIG. 1 : L.C.R. (*lapin n°15*) — FIG. 2 : Ganglion du *lapin n° 15* — FIG. 3 : Ganglion du *lapin n° 110* receveur du *lapin n° 15* — FIG. 4 : Ganglion du *lapin n° 28* — FIG. 5 : Ganglion du *lapin n° 115* receveur du *lapin n° 28* — FIG. 6 : Biopsie de l'oreille du *lapin n° 12* (traité par la cortisone) — FIG. 7 : L.C.R. (*lapin n° 15*) — FIG. 8 : Ganglion du *lapin n° 79* (traité par 18.200.000 U.O. de benzathine-pénicilline) FIG. 9 : Moëlle osseuse du *lapin n° 27*

331 jours après la fin du traitement, prélèvement du ganglion poplité droit pour :

— frottis sur lames qui montrent des Tp typiques ;

— transfert sous-scrotal à un lapin neuf qui donnera une réponse négative.

346 jours après la fin du traitement, l'animal meurt d'une infection pulmonaire. Il est immédiatement nécropsié pour examen bactériologique de ses divers organes.

Présence de Tp dans la moelle osseuse (cliché).

Transfert sous-scrotal à un lapin neuf qui mourra après six mois d'observation sans avoir fait de lésions, mais après avoir présenté au quatrième et au cinquième mois un T.P.I. à 50 % et à 20 %.

• Lapin n° 79

Inoculation sous-scrotale bilatérale d'un ganglion poplité d'un lapin infecté.

Un an environ après l'insertion virulente : T.P.I. = 200.

18 mois après l'insertion virulente : T.P.I. = 400.

656 jours après l'inoculation, l'animal reçoit en doses journalières 2 millions d'U.O. de pénicilline G plus 600.000 U.O. de benzathine-pénicilline, soit au total 18.200.000 U.O. de pénicilline.

Quinze heures après la dernière injection, la pénicillinémie était de 5,5 U.O./ml.

Trois mois après le traitement, le T.P.I. est à 100.

Six mois environ après la fin du traitement, prélèvement d'un beau ganglion poplité droit pour des frottis sur lames qui, après coloration, montrent la présence de tréponèmes typiques (cliché).

DISCUSSION

I. — DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

Les formes spiralées trouvées sur les frottis ganglionnaires correspondent-elles bien à des Tréponèmes pâles ?

Il nous faudra tout d'abord éliminer une éventuelle infection des animaux par *Spirocheta paralues Cuniculi,* ainsi que par tout autre germe de la famille des Spirochétales dont la morphologie pourrait prêter à confusion avec celle des Tréponèmes.

Ensuite, le problème des morphologies atypiques retiendra notre attention. Chez les vingt animaux traités, on trouva onze fois des formes typiques et neuf fois des morphologies plus discutables ; ne s'agirait-il pas d'artéfacts ?

1) Diagnostic différentiel avec " Treponema cuniculi "

Le *Treponema Cuniculi,* découvert en 1914 par Arzt et Kerl, est l'agent d'une Spirochétose spontanée des Léporidés. Les Professeurs Levaditi, A. Petit et plus récemment Turner et Mac-Léod, l'ont particulièrement étudié.

Sur le plan morphologique, ce parasite est absolument identique au Tréponème pâle, tant sur frottis colorés qu'au microscope à fond noir.

La sérologie ne nous apporte pas non plus d'arguments différentiels. Les réactions d'hémolyse, en raison de leur substratum biologique qui leur enlève toute spécificité, ne sont d'aucun secours. Quant au test d'immobilisation des Tréponèmes, il ne permet pas non plus de distinguer les deux germes.

Cependant, les lésions de la Spirochétose du lapin ne peuvent en aucun cas être confondues avec celles de la syphilis expérimentale. En effet, cette affection, transmise par contact, se caractérise par

des lésions purement épithéliales et superficielles : au point d'inoculation apparaît une papule rougeâtre qui fera place, autour des orifices ano-génitaux, à des néoformations papillomateuses ou condylomateuses, d'abord suintantes puis, sèches et croûteuses qui pourront à la longue se généraliser. Ces lésions sont framboesiformes, saignant facilement et récidivantes, alors que les lésions syphilitiques chez le lapin ont une tendance spontanée à la cicatrisation.

Or, jamais de telles lésions n'ont pu être mises en évidence chez les animaux objet de cette expérimentation.

D'autre part, un test de Nelson avait été pratiqué chez tous les animaux à leur arrivée au clapier ; il n'y eut aucun résultat positif, ce qui tend à prouver qu'à ce moment les lapins ne présentaient pas de spirochétose évolutive.

Ils auraient pu se contaminer au laboratoire. Mais alors, le traitement pénicilliné massif auquel ils ont été soumis les aurait stérilisés bactériologiquement.

Il aurait donc fallu, si nous retenons l'hypothèse d'une contamination au laboratoire, que celle-ci ait eu lieu après la fin du traitement et que les 50 animaux de l'expérience aient été les seuls atteints, à l'exclusion de tous les autres lapins vivant dans les mêmes conditions, dans la même animalerie.

En raison de ces arguments, nous pensons être en droit d'éliminer la possibilité d'une contamination par *Spirocheta cuniculi.*

2) Diagnostic différentiel avec d'autres spirochétales :

Les *Borrelia* ne peuvent prêter à confusion en raison de leur morphologie caractérisée par des spirales larges et épaisses qui n'ont rien de comparable avec les fines spires des tréponèmes.

En ce qui concerne les *leptospires,* la morphologie, bien que différente, ne permet pas toujours, pour certaines formes atypiques, le diagnostic différentiel. Mais ces germes peuvent être rejetés car jamais aucun des animaux ne présenta le moindre symptôme pouvant évoquer une leptospirose.

Un problème plus difficile à résoudre se trouve posé par les *tréponèmes saprophytes.* Cependant, il paraît exclu que les formes tréponémiques trouvées dans les ganglions puissent leur être attribuées : ces tréponèmes saprophytes ne se retrouvent jamais dans les organes profonds ; ils sont essentiellement présents sur la peau et sur les muqueuses des cavités naturelles.

3) Diagnostic différentiel avec des artéfacts :

Avant tout, nous devons penser à la possibilité d'imprégnation argentique de certaines structures fibrillaires du tissu conjonctif. Cette éventualité nous semble, elle aussi, devoir être éliminée sur de simples critères morphologiques, étant donné la finesse et la régularité des spires. En outre, certains frottis ont été examinés par la technique d'immuno-fluorescence indirecte : des formes typiques et atypiques ont été mises en évidence ; elles présentaient toutes une fluorescence intense.

Parmi les artéfacts, nous devons réserver une place à part aux hématexodies. Ces figures myéliniques ont été plus particulièrement étudiées par Waitz (1936) et plus récemment par Bessis (1949). Ce sont des filaments provenant de la surface des érythrocytes altérés. Pour certains auteurs, ils peuvent être colorés par imprégnation argentique ; pour Bessis, cependant, seule la technique de l'ombrage à l'or peut permettre de les mettre en évidence. Leur formation est surtout le fait de sang conservé longtemps en présence d'anticoagulants (dont l'action néfaste pour les cellules après un contact prolongé n'est plus à démontrer). Certains auteurs utilisent même, pour faire apparaître le phénomène, des artifices tels que : lyse des cellules par l'eau distillée, puis séchage sous vide.

L'éventualité de la formation d'hématexodies reste toujours très restreinte, quelles que soient les conditions expérimentales. De nombreux frottis sanguins provenant de sujets ou d'animaux syphilitiques ont été examinés après imprégnation argentique sans qu'il ait été possible de trouver des images spiralées.

En ce qui concerne les frottis ganglionnaires, il nous faut remarquer que, malgré la présence inévitable de sang, ils sont essentiellement constitués de lymphocytes qui ne donnent pratiquement pas lieu à la formation d'hématexodies. D'autre part, la préparation des frottis ganglionnaires s'éloigne considérablement des conditions expérimentales les plus favorables à l'apparition de figures myéliniques. Les frottis sont étalés immédiatement après le prélèvement du ganglion, séchés à l'air dans des délais très brefs, puis fixés dans le liquide de Bouin qu'on ne saurait, en aucun cas, accuser d'altérer les cellules. Ces frottis ne sont jamais mis en contact avec de l'eau distillée.

La probabilité de formation de tels artéfacts, à partir d'un étalement ganglionnaire, est donc extrêmement faible et ne peut être que le fruit d'un concours de nombreuses circonstances.

Donc, bien que n'étant pas en mesure d'éliminer formellement toute erreur due à l'éventuelle présence d'hématexodies, nous pen-

sons être en droit d'affirmer que, malgré la possibilité de fausses interprétations, ces résultats peuvent être considérés comme valables avec un pourcentage d'erreur certainement très faible et, en tout cas, comparable à celui inhérent à toute expérimentation en biologie.

4) Morphologies atypiques :

Puisqu'il est admis que les images spiralées correspondent bien à des tréponèmes pâles, comment devons-nous interpréter les morphologies atypiques rencontrées ?

D'après la description princeps de Schaudinn et Hauffmann, et les descriptions classiques des traités, le tréponème pâle est un germe de 8 à 14 microns de long sur 0,25 à 0,30 micron de large. Il est constitué de 8 à 12 spires étroites, profondes et régulières, larges de 0,8 à 1 micron, et distantes l'une de l'autre de 1 micron. Or, il est bien évident qu'on ne trouve que très rarement des tréponèmes aussi bien définis.

De nombreux auteurs ont étudié les formes atypiques de ce germe. Les anomalies peuvent porter sur la dimension des parasites et sur leur forme.

a) Anomalies de taille :

Seleneww a décrit des formes géantes pouvant compter vingt-huit tours de spires.

Des formes à trois tours (Herxheimer et Oppificius), à deux tours (Herxheimer et Loser) et même à un tour de spire (Herxheimer et Lowy) ont été décrites. Cl. Simon et Mollinedo, lors de leur étude sur le granule spirochétogène, ont fréquemment remarqué des formes naines.

b) Anomalies de forme :

Janselme et Sésary attribuent ces déformations à la dégénérescence des germes. Ceci se rencontre, disent-ils, dans « les lésions très anciennes et, d'une façon générale, toutes les fois que les tréponèmes sont soumis à des actions nocives telles que celle des anticorps au début de leur action ». Ils décrivent des atypies portant sur la forme d'ensemble d'une part (formes en anneau, en boucle), et sur l'arrangement des spires d'autre part (étirement de tout ou partie des spires donnant des formes totalement ou partiellement rectilignes, spires irrégulières, épaissies, etc.).

Jacquet dénombre et classe une dizaine de formes tréponémiques anormales : étirées, fragmentées, granuleuses, rétractées ou miniatures, épaissies ou à spires relâchées, droites ou rectilignes, contractées, vésiculaires, annulaires et ponctuées. Tous les intermédiaires sont possibles. Selon l'auteur, ces anomalies s'observent surtout lorsque le tréponème se trouve dans des conditions de survie défavorables : lésions anciennes ou traitées, gommes.

Brizard, étudiant le tréponème au cours de la paralysie générale, remarque un grand nombre de formes s'éloignant de très loin de la spirale régulière.

Nyka, travaillant sur des syphilomes en voie de formation et en voie de résorption, décrit des formes très atypiques : filaments de longueur variable, sans trace d'ondulations, parsemés de granulations régulières ou irrégulières, quant à leur dimension, leur forme et leur disposition.

Turner observe que « les formes longues de tréponèmes sont proportionnellement plus abondantes au cours des périodes tardives de la maladie ».

Nous n'avons rapporté ici que quelques exemples de la littérature pour bien montrer la diversité des formes que peut revêtir le tréponème pâle. Un fait nous paraît remarquable : tous les auteurs rattachent les atypies morphologiques du germe à l'ancienneté des lésions d'une part, et à la mise en œuvre d'un traitement d'autre part.

L'influence de l'ancienneté des lésions n'est plus à démontrer : il suffit de comparer deux frottis, l'un d'orchite de huit jours, l'autre d'un syphilome de quelques mois. Le premier montrera des tréponèmes absolument typiques ; mais, dans le second, nous pourrons observer des germes ayant perdu leur régularité : formes minuscules, formes géantes, formes rectilignes, formes plus ondulées que nettement spiralées.

Quant à l'action d'un traitement tréponémicide, nous voudrions, pour bien la mettre en évidence, rapporter une expérience de Gastinel, Collart et Dunoyer sur les variations morphologiques du tréponème de Reiter cultivé en milieu pénicilliné. Dans de telles conditions, les germes, bien qu'ayant gardé leur mobilité, ont perdu leurs tours de spires de façon plus ou moins complète, tout en ayant conservé leur ondulation générale. Il semble que le tréponème pâle puisse présenter une réaction semblable *in vivo*.

D'autre part, dans une étude des tréponèmes au microscope électronique, Morton et Oskay (1950) remarquèrent l'allongement des spirochètes et une tendance à une division incomplète sous l'action de la pénicilline à dose subcurative.

A la lumière de ces observations, nous comprenons plus facilement les atypies des germes découverts chez des lapins infectés depuis plus de deux ans et traités par de fortes doses de pénicilline. Mais remarquons cependant que, 11 fois sur 20, on a mis en évidence des formes absolument caractéristiques.

En résumé, après avoir éliminé la possibilité d'une infection par un autre germe de la famille des spirochétales, après avoir discuté la possibilité d'une confusion avec un artéfact, il nous semble permis de conclure que les images spiralées décelées sur les frottis ganglionnaires correspondent bien à des tréponèmes pâles. Quant aux formes atypiques, elles s'expliquent facilement par l'ancienneté des lésions et par le traitement auquel ont été soumis les animaux.

II. — DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1) Vitalité :

Ces germes qui, par transfert à des animaux sains, n'ont produit qu'une fois une réponse positive, étaient-ils encore vivants ?

De nombreuses raisons nous incitent à le penser. Mais, avant tout, il paraît exclu qu'un organisme puisse héberger des spirochètes morts pendant deux ans. Il est classique de dire que la phagocytose n'entre pas en jeu dans la maladie syphilitique, mais l'organisme possède bien d'autres moyens pour éliminer ce qui ne serait devenu qu'une particule inerte, ne serait-ce que des possibilités de lyse enzymatique. Il ne fait pas de doute qu'un corps étranger, de quelque nature qu'il soit, ne peut persister dans un organisme vivant sans être rejeté dans des délais très brefs.

D'autre part, nous avons trouvé des tréponèmes sur les frottis de ganglions poplités prélevés chez les receveurs post-thérapeutiques inoculés par voie sous-scrotale. Il y a donc eu dissémination des germes dans les formations lymphoïdes non tributaires du point d'inoculation. Ceci implique de façon certaine que les parasites apportés étaient encore vivants, bien qu'ils n'aient pu se multiplier.

Rappelons pour mémoire les deux réactivations positives par la cortisone qui constituent un argument supplémentaire.

2) Virulence :

Puisque ces germes étaient vivants, comment pouvons-nous expliquer les échecs des transferts ganglionnaires ? Avaient-ils perdu toute virulence ?

Rappelons tout d'abord qu'un des animaux receveurs post-thérapeutiques eut un taux d'immobilisines à 88 % et que deux autres atteignirent 30 et 40 %. Ces résultats, bien que très limités, gardent toute leur valeur si on les compare à la série des receveurs des animaux témoins. En effet, pour ces derniers, sur sept passages effectués après trois ans, il n'y eut que deux résultats positifs : lésions de la taille d'un grain de riz disparaissant au bout de vingt jours, avec présence de tréponèmes et T.P.I. à 80 et 100 %. Les cinq autres réponses restèrent négatives.

Rappelons aussi que chez deux des animaux traités d'abord par la pénicilline puis par la cortisone, apparurent au niveau des cicatrices des oreilles des lésions spécifiques typiques. On trouva chez l'un d'eux des tréponèmes indéniables ; chez l'autre, malgré un examen bactériologique négatif, l'aspect histologique de la lésion était très évocateur. Pour le Professeur GASTINEL, de telles lésions auraient la valeur d'un transfert positif.

Donc, 5 au moins des lapins traités hébergeaient des tréponèmes vivants et virulents. Comment expliquer les autres échecs ?

Dans sa monographie « Experimental syphilis and framboesia », MATSUMOTO émet la possibilité d'un organisme demeurant infecté, sans être infectant par transfert ganglionnaire expérimental. Selon lui, il suffirait d'admettre la survivance dans l'organisme de tréponèmes en nombre très restreint, incapables de déterminer par passage une syphilis évolutive.

Il semble donc que la technique des transferts ganglionnaires puisse être sujette à caution dans certains cas. Quelle valeur exacte sommes-nous en droit de lui accorder ?

Comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, les résultats obtenus par CHESNEY et KEMP qui ont été les promoteurs de la méthode, mettent déjà en évidence sa valeur relative. Parmi tous les organes transférés, les ganglions représentent le meilleur matériel (75 % de résultats positifs), mais ils sont loin de donner en toutes circonstances des résultats constants.

Selon BESSEMANS et DEROM, « mise à part la grande variabilité du pouvoir virulicide des différentes pénicillines, le critère de guérison utilisé jusqu'à présent par la plupart des auteurs, à savoir le transfert ganglionnaire, que d'ailleurs ils pratiquent souvent trop tôt, est peut-être fallacieux ».

L'expérimentation qui fait l'objet de ce travail nous montre aussi clairement les limites de cette technique. Le premier transfert, effectué vers le vingtième mois, a donné 75 % de résultats positifs. Le second, effectué à partir des animaux témoins, après trois ans d'infection, n'a été que faiblement positif dans 30 % des cas.

Les passages ganglionnaires représentent donc un très bon test d'infectiosité, au début, lorsqu'ils sont positifs ; mais un résultat négatif ne permet pas d'affirmer formellement une stérilisation bactériologique, principalement lorsqu'il s'agit d'un organisme infecté depuis longtemps.

Ceci ne doit pas nous étonner si nous nous rappelons la faible réceptivité du lapin pour le tréponème pâle, bien qu'il soit actuellement l'animal de laboratoire le plus aisément maniable en expérimentation.

Dans sa définition de la virulence, le Professeur Dubos souligne bien l'influence du complexe hôte-parasite : « La virulence n'est pas une propriété permanente et intrinsèque d'une espèce donnée. Elle exprime seulement la capacité d'une souche donnée de produire à un certain moment de sa croissance, un état pathologique chez un hôte particulier, quand elle est introduite chez cet hôte dans des conditions bien définies. »

Or, dans cette expérience, les germes en cause ont végété pendant très longtemps dans un même organisme et ont subi un traitement antibiotique intense. Il n'est pas douteux que, dans ce complexe hôte-parasite, le parasite puisse être l'objet de multiples modifications et en particulier entraînant une diminution notable de sa virulence. Comment envisager le problème de la virulence des tréponèmes ?

A) FACTEURS EXPERIMENTAUX INFLUENÇANT LA VIRULENCE " IN VIVO "

a) Richesse de l'inoculum :

De nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème. Toutes les recherches ont dégagé une notion généralement admise à l'heure actuelle : la durée de l'incubation est inversement proportionnelle à la richesse en germes du matériel infectant, mais le cours ultérieur de la maladie ne paraît pas en être modifié.

Cette notion avait été démontrée par Chesney et Kemp, puis par Wakerlin, mais sans préciser la dose minima infectante.

C. et J. Levaditi, inoculant des lapins avec des suspensions calibrées de tréponèmes de la souche Truffi en eau physiologique, obtinrent les résultats suivants :

— avec 110.000 Tp, les animaux firent chaque fois une syphilis cliniquement décelable ;
— avec 11.000 Tp, la maladie fut inapparente, prouvée par des transferts ganglionnaires positifs ;
— au-dessous de ce chiffre, ils ne constatèrent plus aucune manifestation spécifique, apparente ou inapparente.

Les Professeurs Gastinel et Pulvénis montrèrent que la fréquence des syphilis inapparentes augmentait en raison inverse de la richesse de l'inoculum.

Thomas et Morgan tentèrent d'inoculer 16 lapins avec un seul tréponème, 2 lapins avec deux et 1 lapin avec six, les germes étant isolés au micro-manipulateur. Aucun des animaux ne présenta de manifestations ni cliniques, ni sérologiques.

Morgan, après avoir mis au point avec Vryonis une méthode de numération des tréponèmes, réussit à infecter des lapins avec moins de 25 germes. Cependant, il souligne lui-même qu'il eut dans d'autres expériences des échecs complets avec des quantités beaucoup plus importantes de spirochètes.

Bessemans, Van Haelst et Wide comparèrent le pouvoir de suspensions quantitativement définies de tréponèmes provenant les uns d'une orchite, les autres de syphilomes. Pour les premiers, les doses minima infectantes furent comprises entre 1,5 et 13 germes ; pour les seconds, elles s'avérèrent beaucoup plus élevées, de l'ordre de 773 à 2.560. Ils en conclurent que plus la lésion d'origine était ancienne, plus la quantité de tréponèmes requise pour infecter le lapin devait être importante.

Le plus important travail sur ce sujet a été effectué par Magnuson, Eagle et Fleischmann. Ils utilisèrent comme suspension infectante un broyat d'orchite aiguë provoquée par des germes de la souche Nichols, dans un mélange à parties égales de sérum de lapin et d'eau physiologique et centrifugé pour éliminer les fragments tissulaires. Leur méthode de numération, dérivée de celle de Morgan et Vryonis, était fondée sur la connaissance du volume que représente un champ microscopique au fond noir. Partant d'une solution mère, ils réalisèrent des suspensions moins riches par dilution dans le même milieu. Les inoculations furent faites comparativement par voie sous-cutanée et par voie intra-testiculaire sous un volume de 0,2 ml. Nous ne retiendrons que les résultats des inoculations intra-testiculaires. Ils obtinrent 39 % de résultats positifs avec un seul tréponème, 93 % avec deux tréponèmes et pratiquement 100 % avec toutes les dilutions supérieures (le critère de positivité étant recherché par la présence de spirochètes au fond noir).

Tous ces résultats sont assez contradictoires et il semble difficile d'en tirer une conclusion précise. Le fait que les doses minima infectantes apparaissent si différentes d'un auteur à l'autre incline à penser que la virulence des tréponèmes n'est pas une caractéristique fixe d'une souche donnée, mais au contraire qu'elle est essentiellement variable et dépendante d'un certain nombre de facteurs. Un tréponème ne peut être considéré isolément, mais dans un contexte défini

par de nombreux éléments : en plus de la richesse de l'inoculum, il faut considérer l'âge de la lésion d'origine, la densité de l'inoculum, la nature du diluant, les délais de manipulation avant l'inoculation, l'adaptation à un nouveau milieu et enfin et surtout le terrain sur lequel il doit se développer.

b) Age de la lésion d'origine :

Bessemans a bien montré que les spirochètes recueillis à partir d'un syphilome étaient beaucoup moins virulents que ceux provenant d'une orchite de huit jours.

Au cours de nos investigations, il nous a été donné de remarquer que les transferts de ganglions prélevés à des animaux infectés depuis trois ans ne donnèrent des résultats faiblement positifs que dans un tiers des cas seulement, alors que ceux effectués au vingtième mois de l'infection s'avérèrent positifs 32 fois sur 39.

Il apparaît donc que lorsqu'un tréponème survit très longtemps dans un même organisme, il semble bien perdre peu à peu son pouvoir virulent.

C'est là une loi générale en bactériologie, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, et le tréponème ne fait pas exception à cette règle.

c) La densité de l'inoculum :

Il n'est pas indifférent d'injecter un même nombre de parasites dans 1 ml de milieu ou dans un volume plus faible. Le fait que les germes soient dilués a une influence importante sur leur capacité de créer une lésion.

Hollander et Turner estiment qu'il faut un nombre cent fois plus important de tréponèmes injectés par voie testiculaire que par voie sous-cutanée pour obtenir un même délai d'incubation. Ils attribuent cette disproportion au fait que le matériel infectant se trouve beaucoup plus dilué dans la masse testiculaire qu'au point, toujours limité, d'inoculation intra-dermique (la vésicule créée par ce mode d'injection ayant un volume restreint dans lequel les germes se trouvent nécessairement concentrés). C'est par un processus analogue qu'ils expliquent que « si après injection intra-testiculaire d'un broyat de tissu lymphatique infecté, la période d'incubation est d'environ quatre semaines, ceci serait dû à ce que cet inoculum peu riche en germes se trouve dilué dans le testicule. Ceci expliquerait que même dans le cas où le matériel injecté serait riche d'une centaine de tréponèmes, la période d'incubation pourrait être comparée à celle observée après inoculation d'un seul spirochète ».

d) La nature du diluant :

Pour Magnuson, Eagle et Fleischmann, les tréponèmes mis en suspension dans de l'eau physiologique perdent beaucoup plus vite leur mobilité que lorsque le diluant est composé pour moitié de sérum de lapin et d'eau physiologique. Le milieu de Nelson et Mayer paraît certainement donner de meilleurs résultats encore.

e) Les délais de manipulation :

Un délai supérieur à une heure, entre le prélèvement du matériel virulent et son inoculation, amène une diminution considérable de la mobilité des tréponèmes, donc de leur vitalité, et parallèlement de leur pouvoir infectant.

f) Le terrain :

C'est certainement un des facteurs les plus importants : tous les animaux ne présentent pas la même réceptivité au tréponème. Pour une souche bien adaptée à une espèce donnée, à inoculum égal, on observe chez des animaux apparemment identiques (même âge, même sexe, même poids et même race), dans une série d'inoculations, des résultats très irréguliers, allant d'une très forte positivité à l'échec total.

Ce terrain peut lui-même être modifié par des éléments extérieurs multiples. Turner et Hollander ont particulièrement bien montré le rôle très important que pouvait jouer la température sur la réceptivité des animaux.

Tout ceci laisse entrevoir combien il peut être difficile d'étudier la virulence d'une suspension tréponémique en partant d'un organe prélevé à un animal infecté, alors qu'on ne peut préciser la richesse en germes du matériel utilisé.

g) Role de l'adaptation de la souche a une espèce donnée :

Actuellement, toutes les expérimentations en syphilis sont faites au moyen de la souche Nichols qui est devenue la souche de référence. Or, cette souche isolée à partir d'un liquide céphalo-rachidien humain a subi de nombreuses modifications. De 1913 à 1949, elle a dû être adaptée à l'animal par de nombreux passages. Puis, à partir de cette période, elle fut utilisée pour la réalisation du test d'immobilisation des tréponèmes. Dans ce but, Nelson et Mayer ont utilisé une suspension tréponémique constituée par un broyat d'orchite précoce, durant depuis environ huit jours. Pour obtenir de telles lésions,

la souche, après adaptation au lapin, a dû être soumise à des passages successifs très souvent répétés à des intervalles très brefs. Il s'est ainsi produit *une exacerbation de la virulence de ces germes* qui donnent maintenant des résultats extrêmement rapides et remarquables par leur constance. Mais ces délais, considérés actuellement comme normaux, sont en réalité artificiels et ne sont valables que pour une souche bien adaptée au lapin.

A l'opposé, la souche Gand n'a pas subi une telle préparation ; elle n'a été conservée, à l'Institut Fournier, que sur la souris et n'a été mise en contact avec le lapin que de façon très épisodique. Aussi, dans les conditions actuelles, ne peut-elle déterminer une orchite aiguë chez cet animal dans des délais aussi brefs que la souche Nichols. La période d'incubation est de ce fait infiniment plus longue.

L'expérience suivante prouve bien l'importance de l'adaptation à une espèce donnée d'une part, et à la production d'une orchite aiguë précoce d'autre part. Des fragments de souris, infectés avec la souche Nichols et avec la souche Grand, depuis 687 jours, furent passés par voie sous-scrotale à des lapins : les réponses, bien que provenant de deux souches différentes, furent identiques à en juger par la période d'incubation qui fut dans les deux cas de 45 jours.

Pour essayer de mieux préciser le rôle joué par l'adaptation d'une souche à une espèce différente, nous avons effectué une expérience en faisant intervenir des données objectivement mesurables. Nous avons inoculé des lapins avec un nombre connu et décroissant de tréponèmes de la souche Nichols et comparativement de la souche Gand adaptée à la souris.

Nous avons utilisé, pour calibrer nos suspensions, une méthode très proche de celle de Magnuson, Eagle et Fleischmann, reposant sur la connaissance du volume que représente un champ microscopique dans des conditions bien déterminées.

Préparation de la suspension tréponémique :

Une lésion spécifique (orchite ou syphilome) fut finement broyée dans le milieu de survie de Nelson et Mayer ; la suspension ainsi obtenue fut centrifugée dix minutes à 1.000 tours/minute pour éliminer les fragments tissulaires. Le surnageant recueilli représentait la solution mère contenant environ 5 millions de tréponèmes par ml.

Numération :

Une goutte de volume connu de la suspension fut placée entre lame et lamelle. Nous avons préféré ne pas utiliser une pipette de Kahn pour mesurer le volume de cette goutte, en raison de la viscosité importante de la solution qui aurait pu être à l'origine d'erreurs.

Aussi avons-nous utilisé une aiguille de 5/10e montée sur une seringue de 0,25 ml. La seringue, une fois remplie, nous avons laissé les gouttes s'écouler sous la simple action de la pesanteur. Le volume des gouttes, mesuré par pesée, était de 0,008 ml.

Une goutte de cette suspension est placée sur une lame et recouverte d'une lamelle de 22 mm sur 22 mm ; la goutte et la lamelle ont été choisies de telle sorte que le liquide occupe tout le volume compris entre lame et lamelle. Il se forme ainsi un film liquidien dont l'épaisseur est de 0,0016 mm. Le grossissement utilisé (512 ×) représente, pour un champ, un diamètre de 0,25 mm.

Une suspension donnant un tréponème par champ contient donc 968.000 germes par ml. L'erreur inhérente à la méthode est de l'ordre de 10 %. Nous avons compté 50 champs s'il y avait plus d'un tréponème par champ, et 100 champs dans le cas contraire.

Les dilutions furent faites dans du milieu de Mayer, car l'utilisation d'eau physiologique au cours d'une expérience analogue nous avait donné des résultats très nettement inférieurs. Le temps écoulé entre le prélèvement de la lésion et son inoculation n'a pas excédé une heure.

Inoculations :

L'injection de la suspension virulente a été faite par voie intra-testiculaire sous un volume de 0,25 ml. Pour chaque dose, nous avons inoculé deux lapins dans le testicule droit.

Résultats :

Avant d'exposer les résultats de cette expérience, il est nécessaire de préciser que nous avons effectué les inoculations avec la souche Gand en deux temps. Pour la première partie (jusqu'à 12.500 Tp par ml), cette souche en était à son cinquième passage sur le lapin ; pour des doses inférieures (commencées à 25.000), la souche avait dû subir un passage supplémentaire sur cet animal. Les inoculations 25.000 et 12.500 ont donc été effectuées deux fois avec des germes dont l'adaptation était différente ; or, nous pouvons constater qu'il y a un allongement de la période d'incubation pour les germes ayant subi un passage supplémentaire sur le lapin.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-contre.

Il apparaît donc une différence nette entre les délais d'incubation des deux souches d'origines différentes, principalement aux faibles doses, ce qui met bien en évidence le rôle joué par l'adaptation d'un germe donné à une espèce particulière en fonction de la rapidité

d'apparition des lésions. Ceci n'est pas pour surprendre, mais montre que les mêmes lois de la bactériologie générale s'appliquent au tréponème comme aux autres germes.

SOUCHE NICHOLS

Nombre de germes	*Délai d'apparition de la lésion*
1.000.000	8 jours
100.000	24 »
50.000	20 »
12.000	35 »
6.000	35 »
3.000	37 »
1.500	35 »
650	28 »
325	28 »
160	32 »
80	28 »
40	36 »
20	36 »
10	30 »
5	31 »
2	30 »

SOUCHE GAND

Nombre de germes	*Délai d'apparition de la lésion*
500.000	29 jours
250.000	37 »
100.000	36 »
50.000	37 »
25.000	53 »
12.500	64 »
25.000	45 »
12.500	42 »
6.000	65 »
3.000	60 »
1.500	53 »
750	54 »
375	54 »
200	54 »
100	58 »
50	58 »
25	58 »

B) FACTEURS INFLUENÇANT LA VIRULENCE "IN VITRO"

Faute de pouvoir cultiver le tréponème pâle, nous avons voulu montrer avec le tréponème de Reiter que les germes de cette famille obéissaient aux mêmes lois que toutes les autres bactéries.

Monod a bien étudié le problème des facteurs pouvant modifier la virulence d'un germe *in vitro* : ils sont de trois ordres.

a) Facteurs dépendant de l'origine de l'inoculat :

Changement de milieu :

Lorsqu'on repique une souche d'un milieu à un autre, la culture ne s'amorce pas aussitôt. Le temps de latence est particulièrement marqué.

Age de l'inoculat :

La durée de la phase de latence dépend, dans une très large mesure, de la phase de croissance où se trouve la culture souche au moment du repiquage. Elle tend à s'allonger lorsqu'on opère avec des cultures de plus en plus vieilles.

Traitements subis par la souche :

On arrive à obtenir un temps de latence extraordinairement prolongé.

b) Facteurs dépendant de la nature du milieu.

c) Facteurs dépendant de la richesse de l'inoculat :

Le rôle joué par la richesse de l'inoculum est souvent si marqué qu'il se traduit par l'impossibilité d'entretenir une souche avec de faibles ensemencements, sur certains milieux qui par ailleurs peuvent être favorables.

Pour étudier l'influence de ces différents facteurs sur le tréponème de Reiter, nous avons ensemencé comparativement (0,5 ml de culture souche dans 10 ml de milieu) des dilutions de deux cultures de ce germe, l'une âgée de 48 heures (donc en phase exponentielle de croissance), l'autre âgée de 59 jours. Nous avons utilisé le milieu de Brewer au thioglycolate, additionné de sérum de lapin décomplémenté (1 ml de sérum pour 9 ml de milieu). L'inoculum initial était d'environ 150 millions de tréponèmes. Les résultats sont consignés dans le *tableau ci-après*.

INFLUENCE DE L'AGE DE L'INOCULUM ET DE SA DILUTION
SUR LA CULTURE DU TREPONEME DE REITER

	CULTURE JEUNE (48 heures)							CULTURE VIEILLE (59 jours)											
	DELAI DE POUSSE							DELAI DE POUSSE											
Jours / Dilution	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pure	O	++	+++	+++	+++	++++	++++	O	O	O	±	+	+	++	+++	+++	+++	++++	++++
1/2	O	++	+++	+++	+++	++++	++++	O	O	O	O	±	+	++	++	+++	+++	++++	++++
1/4	O	++	++	+++	+++	++++	++++	O	O	O	O	O	O	O	+	++	+++	++++	++++
1/8	O	+	++	+++	+++	++++	++++	O	O	O	O	O	O	O	+	++	+++	++++	++++
1/16	O	+	++	+++	+++	++++	++++	O	O	O	O	O	O	O	O	+	++	++++	++++
1/32	O	+	++	+++	+++	++++	++++	O	O	O	O	O	O	O	O	+	+	++	+++
1/64	O	±	++	+++	+++	+++	++++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
1/128	O	O	++	++	+++	+++	++++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
1/256	O	O	+	++	+++	+++	++++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
1/512	O	O	±	+	++	+++	+++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
1/1024	O	O	±	+	+	+++	+++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
1/2048	O	O	O	+	+	++	+++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
1/20480	O	O	O	O	+	+	++	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Au delà de ce délai, aucune pousse n'a été observée

Le nombre de + indique la densité optique.

Nous voyons que pour une culture jeune, en pleine phase exponentielle de croissance, un inoculum plus faible n'a qu'une action limitée. Par contre, *pour une culture âgée, à partir de la dilution au 1/64e, nous n'obtenons plus aucune pousse.* D'autre part, la phase de latence est beaucoup plus importante que pour la culture jeune, même avec un inoculum massif.

Ces phénomènes observés *in vitro* sont susceptibles d'apporter un nouvel argument pour expliquer l'absence presque totale de pouvoir pathogène des germes mis en évidence sur les frottis ganglionnaires des animaux traités tardivement. Adaptation de la souche, âge de l'inoculum, importance de l'inoculum, traitements antérieurement subis sont tout autant de facteurs ayant pu modifier la virulence des tréponèmes que nous avions inoculés.

Tous ces faits ne sont pas pour nous surprendre et le Professeur Fasquelle a bien montré récemment combien il était intéressant de rapprocher cette courbe de croissance des germes *in vitro,* avec ses quatre phases, du rôle joué par le terrain dans le développement des infections *in vivo.*

III. — ESSAI D'INTERPRETATION DE LA PERSISTANCE DES TREPONEMES MALGRE LA PENICILLINOTHERAPIE MEME MASSIVE

Devant la persistance de tréponèmes chez des animaux traités tardivement par des doses importantes de pénicilline, on est en droit de se demander s'il ne s'agit pas d'un phénomène de résistance de ces germes à cet antibiotique.

Une remarque s'impose tout d'abord : le terme de résistance, au sens biologique, ne prend toute sa valeur que dans la mesure où les essais de sensibilité aux antibiotiques ont pu être faits *in vitro.* Dans le cas du tréponème pâle, dont la culture est impossible, ce terme n'aura qu'une valeur très relative.

La souche Nichols employée est celle qui a été importée en Europe en 1950. Pour étudier sa sensibilité à la pénicilline, 4 lapins ont été inoculés avec 50 millions de tréponèmes et traités, trente jours après, avec la même suspension de benzathine-pénicilline que celle utilisée dans notre travail. Deux animaux reçurent en une seule injection 30.000 U.O./kg, les deux autres 40.000 U.O./kg. La pénicillinémie à la vingt-quatrième heure était entre 0,210 et 0,370 U.O./ml. Elle était indosable au septième jour.

Pour ces 4 animaux, le T.P.I. restera négatif au quatrième et au huitième mois ; aucune lésion ne se manifesta ; les frottis des ganglions poplités furent négatifs ; les transferts ne déterminèrent ni syphilomes ni infections inapparentes.

Tous les auteurs accordent à la pénicilline une activité tréponémicide intense. Si ceci est probablement exact pour un tréponème en état de vie active et en contact étroit avec l'antibiotique, dans le cas contraire, nous retrouvons un problème commun à toute la pathologie infectieuse : la diminution nette de l'efficacité des agents thérapeutiques lorsque l'infection est ancienne.

Eagle, étudiant l'efficacité de la pénicilline sur les streptocoques hémolytiques chez la souris, en fonction de la durée du processus infectieux, constate qu'après un certain temps l'antibiotique n'a plus d'action *in vivo* quelle que soit la dose à laquelle il est utilisé, alors même que le germe a conservé toute sa sensibilité *in vitro*. Il explique ce phénomène par la localisation élective de l'infection à de petits foyers imperméables à l'agent thérapeutique, mais aussi par une modification des germes due à un mauvais apport en substances nutritives et à l'action de produits toxiques inhibant sa croissance.

Heite montra, à l'aide de la pénicilline marquée au 35 S, que son activité dépendait plus de sa concentration au point d'action que du taux sanguin et que sa répartition dans l'organisme était très inégale.

Une enquête du *J.A.M.A.* arrive à la conclusion qu'il est impossible d'établir une corrélation entre activité clinique et concentration sanguine.

Chabbert, étudiant le problème de la persistance des germes après traitement antibiotique, écrit dans son livre *L'Antibiogramme* (1963) : « Le nombre des bactéries survivantes, au lieu de diminuer avec le temps et la concentration, reste constant après une réduction initiale. Ce phénomène, que l'on rencontre particulièrement *in vivo* dans certaines infections cliniques et expérimentales, a été défini par Mac Derrmott sous le nom de « microbial persistence », et c'est ce phénomène qui se trouverait à l'origine des rechutes. »

En ce qui concerne plus particulièrement les tréponèmes, Fribourg-Blanc avait remarqué « qu'avec des tréponèmes à vie ralentie, on peut observer leur survie à des doses de 10 ou 20 U.O./ml de pénicilline *in vitro* ». Il nous paraît logique de penser qu'*in vivo*, où les formes végétatives des tréponèmes croissent rapidement au fur et à mesure de l'apparition des anticorps, le même phénomène se produit, *ainsi s'explique la résistance des formes latentes de la syphilis.*

L'activité d'un antibiotique semble bien, d'une façon générale, dépendre de la durée de la maladie avant son application. Lorsque

l'infection a persisté très longtemps avant d'être traitée, on est en droit de penser qu'il peut s'établir entre l'hôte et le parasite des inter-actions aboutissant à des modifications du germe réduisant sa virulence.

On pourrait objecter que l'utilisation d'un produit-retard, à doses trop espacées, explique la persistance de spirochètes chez les animaux traités.

C'est pour répondre à ces objections qu'on a administré, à des lapins infectés depuis vingt-deux mois, des doses massives de pénicilline G soluble pendant un temps aussi faible que possible.

Treize animaux reçurent des doses massives : 2.400.000 U.O./kg à 9.000.000 U.O./kg, soit des doses totales de 7.200.000 U.O., 18.200.000 U.O. et 27.200.000 U.O.

Ce traitement fut mal toléré, mais chez les 7 animaux qui survécurent, la coloration des frottis ganglionnaires prélevés six à neuf mois après la fin du traitement montra six fois des tréponèmes typiques et une fois des tréponèmes atypiques (voir cliché, lapin 79).

Ceci montre bien que cette persistance post-thérapeutique des tréponèmes n'était pas due à une dose insuffisante de pénicilline, mais en fait que l'antibiotique n'était intervenu que trop tardivement après l'inoculation initiale.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TEST DE NELSON

La mise au point par NELSON et MAYER du test d'immobilisation des tréponèmes permit pour la première fois d'obtenir en syphiligraphie une réaction de caractère spécifique qui en faisait un remarquable instrument de diagnostic. La technique quantitative, en apportant la possibilité de suivre l'évolution de la maladie, fit naître l'espoir d'obtenir un test de guérison d'utilisation facile. Cependant, avec un certain recul, on dut se rendre à l'évidence que l'évolution du T.P.I. était très différente selon la date de mise en œuvre du traitement.

Si le traitement est appliqué au début de la maladie, il est en général admis qu'une négativation totale du test de Nelson témoigne de la stérilisation de l'organisme. Pour certains auteurs, un seul examen négatif suffit pour affirmer la guérison. Pour d'autres, cependant, et leur attitude nous paraît plus prudente, la négativation doit être confirmée par des examens répétés pendant une période plus ou moins longue pour ne pas ignorer une éventuelle remontée du taux d'anticorps qui remettrait en cause la guérison du sujet.

Si le traitement est appliqué tardivement, on n'assiste pratiquement jamais à une négativation complète du T.P.I. (quantitatif). Le taux d'anticorps immobilisants diminue notablement, puis se stabilise à une valeur souvent basse mais jamais nulle. Peut-on alors parler de guérison vraie, en fonction de la seule latence clinique ? NELSON déclarait en 1952 : « Chez les malades atteints de syphilis latente ou de syphilis tardive symptomatique, malgré deux ans de traitement, le titre de l'anticorps ne baisse pas sensiblement. » Cependant, certain de l'efficacité de la pénicilline, il admettait la possibilité de l'élaboration des anticorps immobilisants par l'organisme longtemps après la disparition de tous les parasites. De nombreux auteurs admirent et reprirent cette hypothèse et en arrivèrent à la conclusion que, si le traitement a été suffisant (0,03 U/ml) en quantité et en durée, malgré la présence persistante d'anticorps, le sujet peut être considéré comme guéri.

NELSON proposait deux théories possibles pour interpréter cette persistance d'anticorps :

1° Les tissus de l'hôte, sensibilisés par le germe, continueraient à élaborer des anticorps, malgré la disparition des parasites.

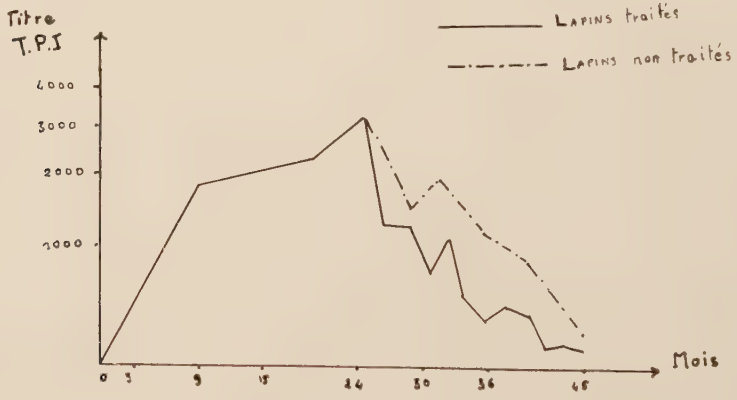
2° Il persisterait dans l'organisme des antigènes solubles indépendant du tréponème en tant qu'entité pathogénique ; ces substances solubles auraient un pouvoir antigénique suffisant pour susciter l'élaboration des anticorps.

En fait, ces explications restent très théoriques et ne reposent sur aucun fait concret. En particulier, aucun contrôle bactériologique n'a été effectué pour vérifier s'il peut persister des anticorps dits résiduels, en l'absence de parasites dans l'organisme.

L'expérimentation, objet de ce travail, nous a permis de recueillir quelques données sur les rapports qui existent entre les anticorps immobilisants et l'infection tréponémique.

1) Evolution du T.P.I. sous l'action du traitement :

La courbe ci-dessous représente l'évolution du titre des anticorps immobilisants en fonction du temps. En ordonnée sont portées les médianes des taux sérologiques en échelle semi-logarithmique (cet artifice est simplement destiné à donner plus de relief à la courbe); en abscisse, nous avons noté les temps exprimés en mois.



EVOLUTION DU T.P.I.

Au moment du traitement, le graphique se dédouble : la courbe supérieure concerne les animaux témoins, non traités ; la courbe inférieure concerne les animaux traités.

a) Période pré-thérapeutique :

Le titre des anticorps croît régulièrement pour se stabiliser à un plateau situé entre 2.000 et 3.000, auquel il se maintiendra jusqu'à la mise en œuvre du traitement, soit environ deux ans après l'inoculation.

b) Période post-thérapeutique :

Très vite après l'application du traitement, le titre décroît régulièrement, pour atteindre deux ans après (soit quatre ans après l'inoculation) un taux très bas, de l'ordre de 100 en moyenne. Il est à remarquer que chez aucun des animaux il n'a jamais été nul.

Mais à la même période, le taux d'anticorps des animaux non traités chute aussi régulièrement et selon une pente presque aussi abrupte, pour atteindre au bout de quatre ans un titre moyen de 200. Or, si nous extrapolons la courbe, il semble bien que le titre des animaux témoins aurait atteint le même niveau que celui des animaux traités si l'observation avait été poursuivie plus longtemps.

En définitive, il semble que l'action du traitement puisse se réduire à une différence faible dans le titre des anticorps, différence qui se serait sans doute encore estompée avec le temps.

N'ayant aucune raison de nier la présence de tréponèmes chez les animaux témoins, on est en droit d'affirmer qu'ils sont responsables de la persistance des anticorps immobilisants.

En ce qui concerne les animaux traités, la thérapeutique ne semble pas avoir eu une influence déterminante sur la sérologie ; là encore, la présence de tréponèmes sur les frottis ganglionnaires de ces animaux paraît devoir expliquer la persistance des anticorps.

Dans ces conditions, est-il possible d'affirmer qu'un sujet traité, dont le taux d'anticorps a baissé de façon significative pour se stabiliser à un chiffre bas, est guéri ? Pour certains auteurs, cette persistance des anticorps ne doit pas être attribuée à la présence de parasites ; pour d'autres, il est possible qu'une infection tréponémique persiste, mais, selon eux, les risques d'évolution clinique et de contagiosité n'existent plus.

Or, sur le plan expérimental, nous avons vu qu'un traitement par la cortisone a pu faire apparaître chez des animaux traités des lésions cliniques évolutives puisque, une fois, on a trouvé des tréponèmes typiques. *Ceci doit nous inciter à la prudence pour estimer le degré d'évolutivité d'une syphilis traitée, dont la sérologie ne s'est pas totalement et durablement négativée.*

Une expérience de Turner et Hollander suggère même la possibilité qu'un organisme dûment infecté n'élabore pas nécessairement d'anticorps. Ces auteurs maintinrent pendant plusieurs mois chez des lapins une infection « subclinique » par administration de pénicilline à dose subcurative : « Même après vingt semaines, l'évolution subséquente du processus syphilitique, après arrêt de la pénicilline, était essentiellement celle d'une infection récente. Au cours de cette longue période d'infection subclinique, les lapins ne développèrent pas d'anticorps de Wasserman, ni d'anticorps immobilisants. »

En résumé, il semble donc que la persistance d'une sérologie positive après traitement implique l'échec de la stérilisation bactériologique totale de l'organisme.

2) Titre du T.P.I. et importance de l'inoculum :

Deux problèmes se posent : d'une part, les résultats obtenus chez différents animaux ayant reçu un nombre égal de tréponèmes ; d'autre part, l'étude des anticorps chez des animaux ayant reçu des quantités de plus en plus faibles de germes.

a) Titre en anticorps de 50 animaux également infectés :

Dans l'expérience que nous avons exposée, 50 lapins apparemment identiques (même âge, même poids, même sexe, mêmes conditions de vie) ont été infectés avec 50 millions de tréponèmes de la souche Nichols. Il est intéressant de comparer les titres atteints par ces animaux dix mois après le début de l'infection.

Ces titres s'échelonnent de 300 à 5.000, répartis selon une distribution de Laplace-Gauss, de moyenne 2.294 et d'écart-type 1.100.

Une telle distribution, très large et très aplatie, met bien en évidence le fait que la capacité d'élaborer des anticorps est extrêmement variable selon les individus observés et qu'elle reste une caractéristique propre à chaque animal. Il paraît donc difficile d'attribuer à un taux d'anticorps pris isolément une valeur absolue ; seule l'étude de ses variations pour chaque individu peut apporter des renseignements précis sur l'évolution de la maladie elle-même.

b) Variations du taux d'anticorps en fonction de la richesse de l'inoculum :

Trois mois après avoir infecté des lapins avec des quantités de tréponèmes (souche Gand) allant de 25.000 à 25, nous avons titré

les anticorps immobilisants présents dans leur sérum. Pour chaque dose, deux lapins ont été inoculés ; les moyennes des titres du T.P.I. ont été les suivantes :

Nombre de Tp	*T.P.I.*
25.000	4.000
12.500	1.500
6.000	1.500
3.000	875
1.500	900
750	1.100
375	750
200	100 %
100	250
50	250
25	240

Nous voyons que, dans l'ensemble, il paraît y avoir un rapport entre la richesse de l'inoculum et l'importance de la réponse immunologique.

La proportionnalité n'est pas parfaite car, justement, la sécrétion des anticorps est très variable suivant les individus et, pour obtenir des résultats plus concluants, il nous aurait fallu travailler avec de grandes séries d'animaux pour chaque dose.

Cependant, malgré le caractère fragmentaire de notre expérimentation, nous pensons pouvoir avancer que la réponse immunologique d'un animal semble être fonction de la quantité de germes qu'il héberge.

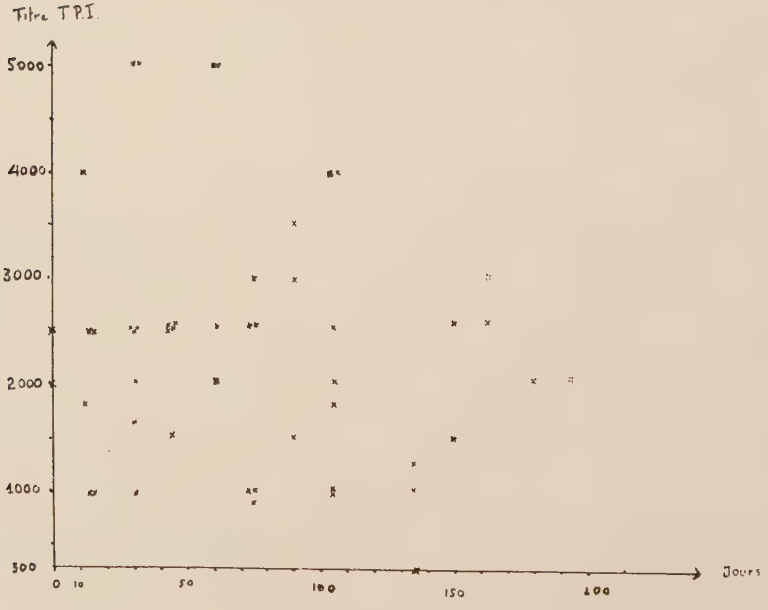
3) Titre T.P.I. et durée des lésions :

Les anticorps immobilisants ont une action tréponémicide certaine *in vitro*. En est-il de même *in vivo ?* S'il en était ainsi, ils devraient avoir une action nette sur la durée et l'intensité des lésions. L'intensité des lésions est difficile à étudier du fait de la subjectivité dont tout observateur ne peut se défaire ; par contre, il est intéressant d'étudier la durée des lésions en fonction du titre en anticorps. Si l'hypothèse s'avère exacte, nous devrions observer des lésions de durée de plus en plus brève au fur et à mesure que le taux d'anticorps s'élève.

Dans le tableau ci-contre, nous avons noté le titre sérologique de chaque animal par ordre croissant avec, parallèlement, la durée

Titre T.P.I.	*Durée de la lésion* (en jours)	*Titre T.P.I.*	*Durée de la lésion* (en jours)
300	135	2.500	45
800	75	2.500	15
900	105	2.500	45
1.000	15	2.500	0
1.000	75	2.500	30
1.000	135	2.500	75
1.000	15	2.500	150
1.000	75	2.500	45
1.000	30	2.500	30
1.000	105	2.500	15
1.200	135	2.500	45
1.500	150	2.500	75
1.500	45	2.500	165
1.500	90	2.500	60
1.800	105	3.000	165
1.800	15	3.000	75
1.600	30	3.000	90
2.000	0	3.500	90
2.000	195	4.000	105
2.000	30	4.000	105
2.000	105	4.000	15
2.000	105	5.000	60
2.000	60	5.000	30
2.000	180	5.000	30
2.500	30	5.000	60
2.500	105		

DIAGRAMME DE CORRELATION



de la lésion que présenta l'animal : il s'agit de 50 animaux ayant été infectés à la même date par un même nombre de tréponèmes (environ 50 millions).

Un rapide examen de ces données nous permettrait déjà de douter qu'il puisse exister un rapport entre ces deux grandeurs ; en effet, nous voyons, par exemple, une lésion ayant duré 15 jours avec un titre à 1.000, alors qu'à un titre de 4.000 correspond un syphilome ayant persisté 105 jours. Une étude statistique simple objectivera mieux cette notion.

L'établissement d'un diagramme de corrélation nous donnera une première idée des relations entre ces deux grandeurs. Si nous portons en ordonnée les titres sérologiques, en abscisse la durée des lésions, et si nous traçons les points correspondant à chacune de ces valeurs, nous obtenons un nuage de points dont la forme sera significative. En cas de corrélation, il aura la forme d'une ellipse dont le grand axe sera incliné par rapport aux deux axes de coordonnées. Dans le cas contraire, nous obtiendrons soit une ellipse dont le grand axe sera parallèle à l'une des coordonnées, soit un nuage de points très dispersés, impossible à rapprocher d'une figure géométrique simple.

Nous voyons que nos données se groupent selon cette dernière éventualité ; un changement d'échelle en logarithmes ou en racines carrées ne nous permet pas non plus d'obtenir un diagramme significatif.

Le calcul du coefficient de corrélation nous permet de mieux matérialiser les faits : c'est le rapport de la somme des produits des écarts à la moyenne de chaque valeur dans chaque distribution, au produit de l'effectif total par les écarts-types des deux distributions. Ce coefficient est égal à — 0,1. Il apparaît donc qu'il n'y a pratiquement aucune corrélation entre l'importance de la réponse immunologique et la durée des lésions. Ce sont deux grandeurs indépendantes.

Les anticorps immobilisants n'ayant pas d'influence nette sur la durée des lésions, il nous semble difficile de leur attribuer une action tréponémicide *in vivo*.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des recherches que nous venons d'exposer, il ressort :

1° Qu'en syphilis expérimentale, il n'existe aucun critère absolu de guérison permettant d'affirmer une stérilisation bactériologique d'un organisme, surtout lorsque la thérapeutique a été appliquée longtemps après l'inoculation initiale.

2° Des investigations ont été entreprises chez des lapins traités par des doses même massives de pénicilline, deux ans après l'injection du matériel virulent. Les résultats ont été jugés au moyen de quatre épreuves :

— *Sérologique :* au moyen du T.P.I. effectué quantitativement ; deux ans après la fin de la thérapeutique, le taux des immobilisines était encore dans la zone positive.

— *Bactériologique :* les examens de divers frottis d'organes et principalement du tissu lymphatique ont permis de déceler la persistance de tréponèmes de morphologie typique ou atypique.

— *Transfert d'organes :* malgré la présence de tréponèmes, une fois seulement le passage de ganglions, prélevés à des lapins infectés et traités tardivement, pour être insérés sous le scrotum d'un lapin receveur neuf, détermina une syphilis inapparente.

— *Réactivation au moyen de la cortisone :* après corticothérapie chez des lapins syphilitiques traités, deux fois des manifestations tardives de syphilides apparurent sur la face interne des oreilles.

3° Il ressort de cette expérience qu'après deux ans d'infection, un traitement pénicilliné, même massif, ne peut détruire tous les tréponèmes disséminés dans l'organisme.

4° Tout permet donc de penser que c'est bien la persistance de ces tréponèmes dans les tissus qui conditionne la permanence des immobilisines.

5° Mais devant le nombre de transferts aux résultats négatifs, aussi bien chez les témoins non traités que chez les animaux syphilisés puis pénicillinés tardivement, force est d'admettre que ces spirochètes, du fait du vieillissement de l'infection, ont perdu tout ou partie de leur virulence, et qu'ils persistent dans les tissus ainsi que des germes commensaux.

6° Mais, comme l'a montré la tentative de réactivation à la cortisone, par suite de conditions biologiques que nous ne connaissons pas, ces tréponèmnes peuvent être susceptibles de récupérer tout ou partie de leur virulence et de redevenir ainsi pathogènes, du moins pour l'hôte qui les abrite.

7° Des statistiques établies nous ont montré que le titre des immobilisines, après six mois d'infection, ne paraissait pas dépendre du nombre de germes inoculés, non plus qu'influencé par la durée ou l'importance du syphilome initial.

8° Des recherches complémentaires ont permis de mettre en évidence que les mêmes lois de biologie générale s'appliquent aux tréponèmes et que ce sont les mêmes facteurs qui paraissent bien influencer la rapidité de croissance de ce germe comme pour les autres bactéries. Ce qui permet parfaitement d'expliquer certains résultats de transferts que l'on ne saurait considérer comme un critère absolu de guérison.

9° Il semble donc qu'à la suite d'une infection de longue durée, si un traitement, même massif, ne peut obtenir la destruction de tous les tréponèmes, du moins s'établit-il un état d'équilibre, entre l'hôte et le parasite, qui apparaît comme un état de latence ne correspondant nullement à une stérilisation bactériologique.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
FASQUELLE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Arnold (R.C.) et Mac Leod (C.). — Efficacité relative de la thérapeutique pénicillinée dans la syphilis précoce et tardive du lapin. (*Jour. of Vener. Dis.*, 1951, *32*, 5.)

Bessemans (A.). — *Bruxelles Médical*, 1934, *29*, 919.

— Morphologic variations of the syphilitic germ. (*Amer. Jour. Syph. Gono. and Vener. Diseases*, 1936, *22*, n° 3, 269.)

Bessemans (A.) et Derom (R.). — Observations sur la pénicillinothérapie antisyphilitique. (*Rev. Belge de Path. et de Méd. Exp.*, janvier 1948, *18*, n° 6, 385-390.)

Bessemans (A.) et Moore (A. de). — Ultra-numération homogène et seuil infectieux de différentes variétés de *Treponema pallidum*. (*Rev. Belge Sc. Méd.*, 1940, *12*, 254.)

Bessemans (A.) et Potter (F. de). — *Arch. Int. Méd. Exp.*, 1933, *8*, 47.

Bessemans (A.), Van Haelt et Wilde (de). — Experimental study of problem of existence of invisible form of syphilitic virus and spontaneous spirochetosis in rabbits. (*Amer. Jour. of Syph. and Neurol.*, 1935, *19*, 161.)

Borel (L.J.). — Nouvelle technique pour la production de l'orchite aiguë précoce syphilitique chez les lapins. (*Compte Rendu des Séances de la Soc. de Biologie*, 1952, *32*, 146.)

Boyau (J.). — *Thèse*, Paris, 1950.

Brown et Pearce. — *Jour. Exp. Med.*, 1920, *32*, 445, 473, 497.

Brizard (A.). — Contribution à l'étude du spirochète de la paralysie générale. (*Thèse*, Paris, 1936.)

Chabbert (Y.A.). — L'antibiogramme. (Editions de la Tourelle, 1963.)

Chesney (A.M.). — Immunity in syphilis. (Baltimore, Williams and Co, 1927.)

— *Ven. Dis. Inf.*, 1927, *8*, 389.

— *Amer. Jour. of Syph.*, 1930, 14, 289.

— *South M.J.*, 1936, *29*, 1230.

Chesney (A.M.) et Kemp (J.E.). — *Jour. Exp. Med.*, 1924, *39*, 553.

— Studies in experimental Syphilis ; influence of size of inoculum on course of experimental syphilis in rabbit. (*J.E. Med.*, 1925, *41*, 479.)

— Studies in experimental Syphilis. The survivance of *Treponema pallidum* in the internal organs of treated and untreated rabbits. (*Jour. Exp. Med.*, 1925, *42*, 33-42.)

— *Jour. Exp. Med.*, 1926, *44*, 589.

Collart (P.). — *Thèse*, Paris, 1936.

Collart (P.), Borel (L.J.) et Durel (P.). — Recherches sur l'efficacité de la pénicillinothérapie au cours de la Syphilis tardive expérimentale et humaine. (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1962, *89*, n° 5, 488-504.)

— Etude de l'action de la pénicilline dans la Syphilis tardive : persistance du tréponème pâle après traitement. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1962, *102*, 596-693.)

— Signifiance of spiral organisms found, after treatment, in late human and experimental Syphilis. (*Brit. Jour. of Ven. Dis.*, 1964, *40*, n° 2.)

Collart (P.) et Sausse (A.). — *III*e *Colloque de la Filiale Marseillaise de la* Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie. (Masson édit., 1952, 324.)

Delamater (E.D.), Vincent (Ph.D.), Saurino (R.) et Urbach (F.). — Effets de la cortisone sur la spirochétose expérimentale des lapins. (*Amer. Jour. of Syph., Gon. and Vener. Dis.*, 1952, n° 2, *38*, 127.)

Del Carpio (C.). — Serologia lipoiddea e treponemica nella Sifilide sperimentale del coniglio sottoposto a terapia chemio-antibiotica et persistenza dell' infezione. (*Rivista dell'Istituto Sieroterapia Italiano*, 1959, *34*, 432.)

— Effeti di un trattamento massicio con penicillina nella Sifilide sperimentale del coniglio a diversa distanza dall'infezione. Rapporti fra presenza di anticorpi immobilizanti e persistenza dell'infezion. (*Riv. dell'Ist. Siero. Ital.*, 1963, *38*, n° 4.)

Dubos (R.J.). — The bacterial cell. (Cambridge, Mass., U.S.A., Harvard University Press, 1945.)

Dumas (J.). — Bactériologie médicale. (Paris, Flammarion édit.)

Eagle (H.). — *Amer. Jour. Med.*, 1952, *13*, 389.

Eagle (H.), Magnuson (H.) et Fleischman (R.). — Effect of the method of administration of therapeutic efficacy of sodium penicillin in exp. Syph. (*Bull. John Hopk. Hosp.*, 1946, *79*, 168.)

— Relation of size of the inoculum and the age of infection to curative dose of penicillin in experimental syphilis with particular reference to the possibility of its prophylatic use. (*Bull. John Hopk. Hosp.*, 1947, *85*, n° 4, 423-440.)

EAGLE (H.), FLEISCHMAN (R.) et MUSSELMAN. — The effective concentration of penicillin *in vitro* and *in vivo* for *Staphilococci, Pneumococci* and *Treponema pallidum*. (*Jour. of Bacter.*, 1950, *59*, 625-643.)

EAGLE (H.), HOGAN et KEMP. — Importance of time factor in evolution of cure in syphilitic rabbits. (*Amer. Jour. of Syph. Gon. and Vener. Dis.*, 26, 557.)

FASQUELLE (R.). — L'évolution de l'aspect des infections sous l'influence des antibiotiques. (*Ann. Inst. Past.*, juillet 1959, *97*, 7-40.)

— Quelques réflexions sur le rôle des microbes et du terrain dans les infections. (*Bull. Centre Homéo. de France*, décembre 1959, 3-13.)

FLEMING et WOLF. — Therapeutic effectiveness of relatively crude commercial penicillin in early and late syphilis. (*Amer. Jour. of Syph. Gon. and Vener. Dis.*, 1946, *30*, 468.)

FRAZIE et FRIEDEN. — Action of penicillin ; especially on *Treponema pallidum*. (*Jour. Amer. Med. Ass.*)

FRIBOURG-BLANC (A.). — Les anticorps immobilisants des tréponèmes dans la syphilis. (*Ann. de Derm.*, mai-juin 1957, n° 3, 83.)

— Introduction aux techniques modernes de diagnostic de la syphilis. (*Feuillets de Biologie*, 1961, *2*, n° 5-6-7.)

GASTINEL (P.). — Précis de bactériologie médicale. (Paris, Masson édit.)

GASTINEL (P.), FASQUELLE et BARBIER. — Eléments d'immunologie générale. (Paris, Masson édit.)

GASTINEL et PULVENIS. — La syphilis expérimentale. (Paris, Masson édit.)

— Du rôle de la quantité de virus dans la syphilis expérimentale du lapin. La dose seuil de l'infection inapparente. (*Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syphilis*, 1934, 330.)

GASTINEL, COLLART et MOLINEDO (R.). — A propos de l'immunité des lapins syphilitiques traités par l'arsénobenzol et comparativement par la pénicilline. (*Compte Rendu de la Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, 1945, *11*, 296.)

GASTINEL (P.), COLLART (P.), SAUSSE (A.) et BOREL (J.). — Le test d'immobilisation des tréponèmes dans la syphilis expérimentale du lapin. (*Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, 1952, *59*, n° 1, 50-54.)

GASTINEL (P.), COLLART (P.). — Les enseignements de la syphilis expérimentale dans l'interprétation du test de Nelson. (*Ann. Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, 1956, *93*, n° 1, 5-6-7.)

GASTINEL (P.), COLLART (P.) et DUNOYER (F.). — Etudes sur le comportement du tréponème de Reiter en milieu pénicilliné. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1959, *96*, 381-401.)

Gastinel (P.), Collart (P.), Vaisman (A.), Hamelin (A.) et Dunoyer (F.). — A propos des résultats obtenus par l'emploi de la cortisone en syphilis expérimentale. (*Ann. Derm. et Syph.*, 1960, *87*, n° 6, 612.)

Heite (H.J.). — *Klin. Woch.*, 1952, *30*, 174.

Hollander (D.H.), Turner (T.) et Nell (E.E.). — The effect of long continued subcuratives doses of penicillin during the incubation period of experimental syphilis. (*Bull. John Hopk. Hosp.*, 1952, *90*, 105.)

Horne (C.E.). — Applications possibles de l'hormone adrénocorticotrophique. (A.C.T.H. et cortisone). (*Brit. Jour. of Vener. Dis.*, 1952, n° 3, 106.)

Jacquet et Sésary. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1907, *24*, 114.

Janselme. — Traité de la syphilis.

Kent (J.K.), Weerdt (J.B. de), Lawson (W.B.) et Kinch (W.H.). — Course of the serologic reaction in rabbits inoculated with different numbers of *Treponema pallidum*. (*Amer. Jour. of Clin. Path.*, 1964, *42*, 33-36.)

Kolle (W.). — *Deutsch Med. Woch.*, 1922, *39*, 1301.
— *Deutsch Med. Woch.*, 1924, *50*, 235.
— *Klin. Woch.*, 1926, *51*, 1849.

Kolle (W.) et Evers (E.). — *Deutsch Med. Woch.*, 1926, *26*, 1075.
— *Deutsch Med. Woch.*, 1926, *57*, 559.

Kolle (W.) et Schlossberger (H.). — *Deutsch Med. Woch.*, 1926, *57*, 1245.

Kolle (W.). — *Deutsch Med. Woch.*, 1927, *58*, 1499.

Kolle (W.) et Prigge (R.). — *Arch. F. Derm.*, 1928, *155*, 121.
— *Deutsch Med. Woch.*, 1929, *55*, 985.
— *Med. Klin.*, 1934, *49*, 46.

Levaditi et Roche. — La syphilis. Expérimentation, microbiologie, diagnostic. (Paris, Masson édit., 1909.)

Levaditi (C.) et Vaisman (A.). — Activité thérapeutique de la pénicilline dans la syphilis expérimentale du lapin. (*Bull. Acad. de Méd.*, 1945, n° 22, 23, 24, 389.)

Mac Leod (Ch.) et Magnuson (H.J.). — Effets de la cortisone sur la syphilis latente chez les lapins et les souris. (*Journ. of Immuno.*, 1956, *76*, n° 5, 373.)

Mac Leod et Turner (J.B.). — Studies on the biologic relationship between the causative agents of syphilis, yaws and veneral Spirochetosis of rabbits. Observation on cuniculi infection in rabbits. (*Amer. Jour. of Syph. Gono. and Vener. Dis.*, *30*, 442.)

Magnuson (H.J.), Eagle (H.) et Fleischman (R.). — The minimal infectious inoculum of spirocheta (pallida Nichols strain) and a consideration of its rate of multiplication *in vivo*. (*Amer. Jour. of Syph.*, 1948, *32*, 1.)

MAGNUSON (H.J.) et ROSENAU (B.J.). — The rate of development and degree of acquired immunity in experimental syphilis. (*Amer. Jour. of Syph. Gono. and Vener. Dis.*, 1948, *32*, 418.)

MAGNUSON (H.J.), ROSENAU (B.J.) et CLARK. — The duration of acquired immunity in experimental syphilis. (*Amer. Jour. of Syph. Gono. and Vener. Dis.*, 1949, *33*, 297.)

MAGNUSON (H.J.), THOMPSON (F.A.) et ROSENAU (B.J.). — The effect of subcurative penicillin therapy upon the rate of developpement of acquired immunity in experimental syphilis. (*Amer. Jour. Syph.*, 1950, *34*, 219.)

MAGNUSON (H.J.), THOMPSON (F.A.) et MAC LEOD (C.P.). — Relationship between treponemal immobilising antibodies and acquired immunity in experimental syphilis. (*Jour. Immunol.*, 1951, *67*, 41.)

MATSUMOTO (S.). — Experimental syphilis and framboesia. (*Monographiae Actorum Dermatologicum*, Kioto, 1930, série B, n° 3.)

MONOD (J.). — Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. (Paris, Hermann édit., 1959.)

MORGAN (H.) et WRYONIS (G.). — A method for quantitation of inocula in experimental syphilis. (*Amer. Jour. Syph.*, 1939, *22*, 462.)

MORTON et OSKAY. — *Amer. Jour. Syph. Gono. and Vener. Dis.*, 1950, *34*, 34.

NEISSER (A.). — *Dermat. Zeit.*, 1908, *15*, 736.
— *Boitrage zur Pathol. u. Therap. der Syph.*, Berlin, Springer, 1911.

NELSON (R.A.). — *III*[e] *Colloque de la Filiale Marseillaise de la Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, Paris, Masson édit., 1953, p. 87.

NYKA (W.). — Le virus syphilitique, ses variations morphologiques, sa multiplication et son action pathogène. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1934, *53*, n° 3.)

PETIT (A.). — Contribution à l'étude des spirochétidés.

ROSE (N.R.) et NORTON (H.E.). — Les variations morphologiques du tréponème. (*Amer. Jour. Syph. Gono. Vener. Dis.*, 1952, *36*, n° 1, 17.)

SAUSSE (A.), BOREL (L.J.) et LOUIS (L.J.). — Le test de Nelson : résultats chez les malades traités. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1951, *58*, 552-557.)

SÉSARY et MOLINEDO. — *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 3003 A.7, 3003 B.4.

SIMON (C.) et MOLINEDO (R.). — Présence dans des adénites primaires syphilitiques de formes minuscules de Tréponèmes pâles munies d'un filament terminal ; présence constatée avant l'apparition des formes typiques spiralées et après la disparition de celles-ci. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1939, n° 9.)

STOKES (J.H.) et BEERMAN (H.). — Some problems in the biology of the syphilitic infection. (*Amer. Jour. Med. Sciences*, 1948, *215*, 461.)

THOMAS (C.) et MORGAN (H.). — Single cell inoculation with *Treponema pallidum*. (*Jour. Exp. Med.*, 1934, *59*, 297.)

TOURAINE. — Traité de la syphilis. (Paris, Doin édit., 1931.)

TURNER (T.B.) et HOLLANDER (H.D.). — Biologie des tréponématoses. (*Monographie de l'Organisation Mondiale de la Santé*, Paris, Masson édit., 1959.)

WAKERLIN (G.E.). — Influence of size of inoculum on incubation period and course of rabbit syphilis. (*Jour. Infect. Dis.*, 1926, *38*, 323.)

WIGGALL (R.H.) et CHESNEY (A.M.). — The effect of the size of the inoculum (number of treponema) upon the course of experimental syphilis. (*Bull. of John Hopkins Hospital*, 1950, *86*, 191.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^